



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con
leucemia linfoblástica aguda en el servicio de
hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins, en el periodo octubre 2016-marzo 2017**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Lady Emilia VILLANERA MUNGUÍA

ASESORES

María Rosario CARREÑO QUISPE

Liz Inés ALIAGA TABRAJ

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Villanera L. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo octubre 2016-marzo 2017 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, EN EL PERIODO OCTUBRE 2016-MARZO
2017**

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:


LADY EMILIA VILLANERA MUNGUÍA

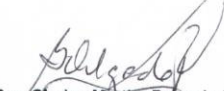
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

19 (Diecinueve) - Con Mención

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 14 de diciembre de 2018


Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Presidente


Dra. Gladys Martha Delgado Pérez
Miembro


Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Miembro


Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú

Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 - Lima 1

E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe

<http://farmacia.unmsm.edu.pe>



DEDICATORIA

A Dios por guiar mi camino.

A mis padres Homero y Jacinta Emilia por darme todo su amor, dedicación, paciencia, comprensión y brindarme su apoyo incondicional en todo momento.

A mis hermanos Yeison, Ronald y Rodrigo por acompañarme y apoyarme durante todo este tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su confianza, paciencia y constante apoyo durante esta etapa profesional.

A la Q.F. María Rosario Carreño Quispe, por su paciencia, apoyo, dedicación y constante asesoría durante todo este tiempo.

A la Dra. Q.F. Liz Aliaga Tabraj, por su apoyo y asesoría en este trabajo.

A los doctores, licenciados y pacientes del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, que participaron en este estudio, por su apoyo y colaboración.

A los distinguidos miembros del jurado:

- Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
- Dra. Gladys Martha Delgado Pérez
- Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
- Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz

Por sus observaciones y comentarios, que me ayudaron a culminar el presente trabajo.

RESUMEN

El seguimiento farmacoterapéutico es una práctica profesional en la cual el Químico Farmacéutico se hace responsable del paciente en relación a su farmacoterapia, mediante intervenciones farmacéuticas al prevenir, identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos (PRM) de forma continua, documentada y sistematizada. El presente estudio tuvo como objetivo determinar los resultados del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para ello se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal de tipo descriptivo que se desarrolló en un periodo de seis meses. La población de estudio fueron 37 pacientes diagnosticados con LLA mayores de 18 años, hospitalizados en el Servicio de Hematología del HNERM en el periodo de octubre 2016-marzo 2017. La recolección de datos se realizó, mediante el seguimiento farmacoterapéutico empleando el procedimiento validado por el Departamento de Farmacia. Se identificaron en total 358 PRM de los cuales 63 (17,6%) fueron potenciales y 295 (82,4%) fueron reales; asimismo 22 (6,1%) fueron de necesidad, 17 (4,8%) de efectividad y 319 (89,1%) de seguridad; de los PRM de seguridad los más frecuentes fueron las RAMs a nivel de los sistemas hematológico (40%) y gastrointestinal (26%). Respecto a las interacciones medicamentosas, los medicamentos que se encontraron frecuentemente involucrados fueron el metotrexato (22%), alopurinol (20%), fluconazol (18%) y ondansetrón (18%). Mientras que del total de intervenciones farmacéuticas realizadas el 46% fueron sobre la educación del paciente.

Palabras claves: seguimiento farmacoterapéutico, leucemia linfoblástica aguda, problemas relacionados con los medicamentos, reacciones adversas, interacciones medicamentosas, intervención farmacéutica.

SUMMARY

Pharmacotherapeutic follow-up is a professional practice in which the Pharmaceutical Chemist is responsible for the patient in relation to their pharmacotherapy, by means of pharmaceutical interventions to prevent, identify and resolve problems related to medicines (PRM) in a continuous, systematized and documented manner. The objective of this study was to determine the results of pharmacotherapeutic follow-up in patients with acute lymphoblastic leukemia in the Hematology Service of Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, for this a prospective, observational, longitudinal study of a descriptive type was carried out that in a period of six months. The study population was 37 patients diagnosed with ALL older than 18 years, hospitalized in the Hematology Service of the HNERM during the period of october 2016-march 2017. Data collection was performed through pharmacotherapy follow-up using the validated procedure by the Department of Pharmacy. A total of 358 PRMs were identified, of which 63 (17,6%) were potential and 295 (82,4%) were real; of which 22 (6,1%) were of necessity, 17 (4,8%) of effectiveness and 319 (89,1%) of safety; Within the PRM of security, the most frequent were the ADRs at the hematological system (40%) and the gastrointestinal system (26%). Regarding the drug interactions, the drugs that were frequently involved were methotrexate (22%), allopurinol (20%) and fluconazole and ondansetron (18%) each. While of the total of pharmaceutical interventions 46% were on the education of the patient.

Key words: pharmacotherapeutic follow-up, acute lymphoblastic leukemia, problems related to medications, adverse reactions, drug interactions, pharmaceutical intervention.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas/ acrónimos

Índice de tablas

Índice de figuras

Pág.

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Objetivo general	
1.2 Objetivos específicos	
II. GENERALIDADES.....	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Marco Teórico	8
2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda	8
2.2.2 Seguimiento farmacoterapéutico	27
III. METODOLOGÍA	37
3.1 Diseño y tipo de estudio	37
3.2 Ámbito y área de estudio	37
3.3 Población	37
3.3.1 Criterios de selección.....	37
3.4 Muestra	38
3.5 Materiales	38
3.6 Método	39
3.7 Procedimiento	39
3.8 Análisis estadístico	44
3.9 Consideraciones éticas	44
IV. RESULTADOS	46
V. DISCUSIÓN.....	75
VI. CONCLUSIONES	87
VII. RECOMENDACIONES.....	88
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89
IX. ANEXOS	99

Lista de abreviaturas/ acrónimos

ANC	: Recuento total de neutrófilos
ALT	: Alanino aminotransferasa
Ara C	: Citarabina
AST	: Aspartato aminotransferasa
DHL	: Lactato deshidrogenasa
DIGEMID	: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EMA	: Agencia Española de Medicamentos
EMR	: Enfermedad mínima residual
FDA	: Food and Drug Administration
HNERM	: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
IM	: Interacciones medicamentosas
INEN	: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
LLA	: Leucemia linfoblástica aguda
LMA	: Leucemia mieloide aguda
LMC	: Leucemia Mielocítica Crónica
MP	: Mercaptopurina
MRP1	: Proteína de resistencia a múltiples fármacos 1
Mtx	: Metotrexato
NF	: Neutropenia febril
OMS	: Organización Mundial de la Salud
PRM	: Problemas relacionados con los medicamentos.
RAM	: Reacción adversa a medicamentos.
RNM	: Resultados Negativos asociados a la Medicación.
SFT	: Seguimiento farmacoterapéutico
TGO	: Transaminasa glutámico oxalacética
TGP	: Transaminasa glutámico pirúvica
TK	: Tirosina quinasa

Índice de tablas

	Pág.
Tabla 1. Signos y síntomas de la LLA.....	10
Tabla 2. Diagnósticos diferenciales frecuentes.....	12
Tabla 3. Clasificación de las leucemias agudas según la OMS.....	14
Tabla 4. Clasificación inmunofenotípica de la LLA.....	15
Tabla 5. Agentes antimetabolito.....	18
Tabla 6. Agentes alquilantes.....	19
Tabla 7. Alcaloides de la vinca.....	19
Tabla 8. Antraciclinas.....	19
Tabla 9. Inhibidores de la tirosina quinasa.....	20
Tabla 10. Derivados de podofilotoxina.....	20
Tabla 11. Glucocorticoides.....	20
Tabla 12. Otros agentes antineoplásicos.....	21
Tabla 13. Agentes moduladores de la quimioterapia.....	21
Tabla 14. Esquema terapéutico de Inducción: MRC UKALLXII/ ECOG E2993 - Fase I.....	22
Tabla 15. Esquema terapéutico de Inducción: MRC UKALLXII/ ECOG E2993 - Fase II.....	23
Tabla 16. Esquema terapéutico de Consolidación: GRAALL 2003.....	24
Tabla 17. Esquema terapéutico de Mantenimiento.....	25
Tabla 18. Esquema de reinducción: V drogas.....	26
Tabla 19. Reinducción: esquema HAM.....	26
Tabla 20. Reinducción: esquema HAE.....	26
Tabla 21. Reinducción: esquema FLAG-IDA.....	27
Tabla 22. Causas de PRM.....	34
Tabla 23. Clasificación de los PRM según el Segundo Consenso de Granada.....	36
Tabla 24. Clasificación de los PRM según Delgado G y col (Gestión de casos clínicos).....	36
Tabla 25. Tipos de Intervenciones Farmacéuticas propuesta por Sabater y col.....	43
Tabla 26. Distribución de pacientes de acuerdo al subtipo de LLA.....	47
Tabla 27. Distribución de PRM real y potencial por paciente, media, porcentaje, número máximo y mínimo de PRM por paciente..	49

Tabla 28.	Distribución de PRM reales por paciente (n=37).....	49
Tabla 29.	Distribución de PRM potenciales por paciente (n=37).....	50
Tabla 30.	Distribución de PRM (potenciales y reales) por paciente (n=37).....	50
Tabla 31.	Distribución de PRM reales y potenciales de acuerdo al tipo de PRM de necesidad, efectividad y seguridad (n=358).....	51
Tabla 32.	Distribución de PRM según los autores de Gestión de Casos Clínicos.....	52
Tabla 33.	Distribución de las causas de los PRM identificados (n=358)..	53
Tabla 34.	Nº de PRM, medicamentos y días de hospitalización de cada paciente a quienes se les realizó SFT.....	54
Tabla 35.	Correlación entre el Nº de PRM, medicamentos y días de hospitalización de los pacientes que participaron en el estudio: Análisis estadístico.....	55
Tabla 36.	Distribución de PRM resueltos y prevenidos.....	55
Tabla 37.	Distribución de las RAMs de acuerdo a los órganos y sistemas afectados (n=262).....	56
Tabla 38.	Distribución de reacciones adversas a medicamentos.....	57
Tabla 39.	Distribución de las RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico de acuerdo a la gravedad.....	62
Tabla 40.	Distribución de las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal de acuerdo a la gravedad.....	63
Tabla 41.	Distribución de RAMs a nivel hepático de acuerdo a la gravedad.....	64
Tabla 42.	Distribución de las RAMs a nivel de nutrición y metabolismo de acuerdo a la gravedad.....	65
Tabla 43.	Distribución de las RAMs a nivel del sistema nervioso de acuerdo a la gravedad.....	66
Tabla 44.	Distribución de RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo de acuerdo a la gravedad.....	67
Tabla 45.	Distribución de las RAMs a nivel de otros órganos y sistemas de acuerdo a la gravedad.....	68
Tabla 46.	Distribución de las RAMs de acuerdo al algoritmo de causalidad (n=262).....	69
Tabla 47.	Distribución de las interacciones medicamentosas según su frecuencia.....	70
Tabla 48.	Distribución de interacciones medicamentosas: Nº de IM/ paciente.....	71
Tabla 49.	Distribución de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su causalidad.....	71

Tabla 50.	Distribución de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su relevancia clínica.....	72
Tabla 51.	Distribución de las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el SFT.....	73
Tabla 52.	Distribución de la aceptación/ rechazo de las intervenciones farmacéuticas realizadas.....	74

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1. Flujograma del método Dáder de SFT.....	33
Figura 2. Flujograma del procedimiento de SFT realizado.....	45
Figura 3. Distribución de pacientes con LLA por género.....	46
Figura 4. Distribución de pacientes con LLA por rango de edad.....	46
Figura 5. Distribución de pacientes según el subtipo de LLA.....	47
Figura 6. Distribución de pacientes con LLA por fase de tratamiento..	48
Figura 7. Distribución de pacientes con LLA por comorbilidad	48
Figura 8. Distribución de PRM reales de acuerdo al tipo de PRM de necesidad, efectividad y seguridad.....	51
Figura 9. Distribución de PRM según el Segundo Consenso de Granada.....	52
Figura 10. Distribución de las causas de los PRM identificados (n=358).....	53
Figura 11. Distribución de RAMs según los órganos y sistemas afectados	56
Figura 12. Distribución de las RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico (n=37).....	58
Figura 13. Distribución de las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal (n=37).....	58
Figura 14. Distribución de las RAMs a nivel hepático (n=37).....	59
Figura 15. Distribución de las RAMs a nivel de nutrición y metabolismo (n=37).....	59
Figura 16. Distribución de las RAMs a nivel del sistema nervioso (n=37).....	60
Figura 17. Distribución de las RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo (n=37).....	60
Figura 18. Distribución de las RAMs a nivel de otros órganos y sistemas (n=37).....	61
Figura 19. Distribución de las RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico según la gravedad (n=37).....	62
Figura 20. Distribución de las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal según la gravedad (n=37).....	63
Figura 21. Distribución de las RAMs a nivel hepático según la gravedad (n=37).....	64
Figura 22. Distribución de las RAMs a nivel de nutrición y metabolismo según la gravedad (n=37).....	65

Figura 23.	Distribución de las RAMs a nivel del sistema nervioso según la gravedad (n=37).....	66
Figura 24.	Distribución de las RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo según la gravedad (n=37).....	67
Figura 25.	Distribución de las RAMs a nivel de otros órganos y sistemas según la gravedad (n=37).....	68
Figura 26.	Distribución de las reacciones adversas según el algoritmo de causalidad de las RAMs (n=262).....	69
Figura 27.	Distribución de las interacciones medicamentosas según su causalidad.....	71
Figura 28.	Distribución de las interacciones medicamentosas según su relevancia clínica.....	72
Figura 29.	Distribución de las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el SFT.....	74

I. INTRODUCCIÓN

La atención farmacéutica se va mejorando y sistematizando cada vez más en el Perú, lo que puede evidenciarse con los logros obtenidos en el desarrollo de esta actividad, especialmente en la implementación del seguimiento farmacoterapéutico (SFT), en el manejo de información de medicamentos y en la farmacovigilancia¹.

El seguimiento farmacoterapéutico es una práctica profesional en la cual el Químico Farmacéutico se hace responsable del paciente en relación a su farmacoterapia, mediante intervenciones farmacéuticas al prevenir, identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos (PRM) de forma continuada, documentada y sistematizada². Para ello, existen varias metodologías de SFT adaptadas a diferentes ámbitos donde se encuentra el paciente (hospitalizados, ambulatorios).

El seguimiento farmacoterapéutico ha sido implementado como una actividad fundamental del Químico Farmacéutico en algunos hospitales de nuestro país tales como: el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú “Luis N. Sáenz” y el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”. Asimismo, en varios estudios, la implantación del SFT a nivel hospitalario ha permitido influir positivamente en los resultados de la salud de los pacientes, como es el caso del estudio realizado por Silva Castro y col³, donde en uno de los estudios revisados, el SFT permitió disminuir la aparición de reacciones adversas a medicamentos y reducir la estancia hospitalaria en 1,2 días.

El cáncer es un problema de salud pública en nuestro país y a nivel mundial, que se caracteriza por un crecimiento celular anormal y continuo con una tendencia a la invasión y metástasis, donde se alteran principalmente las vías de transducción de señales mitógenas, el ciclo celular y los mecanismos de muerte celular programada (apoptosis)⁴. Las neoplasias a nivel hematológico constituidas mayoritariamente por las leucemias, son consideradas enfermedades catastróficas debido a que afectan principalmente a la población infantil y adolescente (primera causa de muerte en adolescentes) representando una causa de pérdida de años vida por muerte prematura⁵.

Para el tratamiento del cáncer se emplean fármacos antineoplásicos, que actúan sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de proliferación celular⁴. Sin embargo, a pesar del alto nivel de respuesta que se logra con los tratamientos antineoplásicos; estos medicamentos presentan un estrecho margen terapéutico y un bajo perfil de seguridad, debido a que no solo actúan sobre las células cancerosas sino también sobre las células normales sobre todo de tejidos de rápida proliferación⁶.

La frecuencia de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) relacionadas al uso de medicamentos antineoplásicos es elevada, lo cual se observa en el estudio realizado por Riberd Almuneda y col⁷, donde el 80,6% de los pacientes que recibieron antineoplásicos orales presentaron efectos adversos. En los pacientes oncológicos la pancitopenia, neutropenia febril y los trastornos de la coagulación son complicaciones potencialmente graves, que se deben manejar adecuadamente, ya que pueden ser motivos de ingresos hospitalarios, como se observó en el estudio realizado por Buendía Silvia y col⁸, donde se identificó que el 31% de pacientes oncológicos que ingresaron a urgencias tuvieron como causa la toxicidad post quimioterapia, de los cuales el 61,5% presentaron neutropenia, siendo el 43,8% de grado 4.

Por lo tanto, se realizó el seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en el servicio de hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, con la finalidad de prevenir y/o resolver los PRM y continuar con la implementación del seguimiento farmacoterapéutico a nivel hospitalario.

1.1 Objetivo general

- Determinar los resultados del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

1.2 Objetivos específicos

1. Identificar los problemas relacionados con los medicamentos durante el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con LLA.
2. Clasificar las reacciones adversas a medicamentos.
3. Analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas sobre los problemas relacionados con los medicamentos identificados.

II. GENERALIDADES

2.1 Antecedentes

La revisión de la literatura permite afirmar que existen estudios sobre el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) a pacientes con leucemia linfoblástica aguda, que se muestran a continuación:

- Figueroa Isvieta⁹ desarrolló la investigación **“Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda”**. Teniendo como objetivo general desarrollar el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Provincial Pediátrico Docente “José Luis Miranda” de Villa Clara. Estudio observacional y transversal que se desarrolló en un periodo de cinco meses, dividido en tres fases; donde participaron 13 pacientes. Obteniéndose como resultado que el 94% de los PRM identificados fueron de seguridad, predominando las reacciones adversas; además la intervención farmacéutica y educativa fue calificada de efectiva, útil e imprescindible.
- Gonzales Vilma¹⁰ realizó el estudio **“Atención Farmacéutica a pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de la consulta externa de la Unidad Hematología-Oncológica del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt**. Este estudio tuvo como objetivo general implementar un programa de Atención Farmacéutica adecuado a las circunstancias y necesidades de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda que acuden a la consulta externa del Hospital Roosevelt para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este estudio se realizó en un periodo de cuatro meses, donde participaron 31 pacientes. Obteniéndose como resultado que las RAMs más frecuentes fueron las que se presentaron a nivel del sistema gastrointestinal y además se logró incrementar el conocimiento de los pacientes con LLA que participaron en el programa en un 92,9%.
- Ortiz Astrid y col¹¹ realizaron el estudio **“Toxicidad de la Quimioterapia en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia Mielocítica Aguda y Linfomas”**. Estos pacientes fueron

tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital de Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante el periodo abril-mayo 2011. Fue un estudio descriptivo y transversal donde participaron 213 pacientes, encontrándose que el tipo de toxicidad que se presentó con más frecuencia fue a nivel del sistema hematológico (linfopenia, leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia), seguida del sistema gastrointestinal (estomatitis, vómitos y diarrea).

También se encontraron estudios sobre seguimiento farmacoterapéutico en pacientes oncológicos, los cuáles se presentan a continuación:

- Riberd Almuneda y col⁷, desarrollaron la investigación **“Programa de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales”**. Esta investigación tuvo por objetivo general evaluar el impacto del programa integral de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes onco-hematológicos en tratamiento con antineoplásicos orales en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Se trató de un estudio experimental, cuantitativo, donde se comparó un grupo de 115 pacientes al cual no se le realizó SFT (grupo control) frente a un grupo de 134 pacientes al cual se realizó SFT (grupo intervención). La población de estudio fueron pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento con algún antineoplásico oral dispensado en la Farmacia del Hospital ya mencionado, para el tratamiento de tumores onco-hematológicos en los años 2011 y 2013. Este programa permitió incrementar la detección de PRM en un 59% en el grupo intervención, también permitió mejorar las variables relacionadas con la efectividad, aumentando un 20% el número de pacientes adherentes al sexto mes de tratamiento y además consiguió un alto grado de satisfacción de los pacientes.
- Lagos Morales X¹² realizó el estudio **“Evaluación de la integración del Químico Farmacéutico al equipo multidisciplinario de atención a pacientes oncológicos pediátricos hospitalizados en el servicio de**

pediatría de Hospital Clínico Regional Valdivia". En este estudio se realizó SFT a 45 pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría, durante un periodo de cuatro meses. Durante ese periodo se identificaron 212 PRM, que se presentaron en 43 pacientes, con un promedio de 4,9 PRM/ paciente \pm 3,7. Asimismo, el 69,3% de PRM identificados fueron de seguridad mientras 19,4% fueron de efectividad. Del total de RAMs identificadas, el 48,1% fueron a nivel del sistema hematológico, mientras que el 30,5% fueron a nivel del sistema gastrointestinal. Asimismo, el 79% de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas.

De igual forma, se encontraron estudios sobre el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con diversas patologías:

- Gil Navarro y col¹³ desarrollaron la investigación **"Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en tratamiento con fentanilo transdérmico"**. Este estudio tuvo por objetivos describir la incidencia y tipos de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) de la terapia analgésica con fentanilo transdérmico en pacientes hospitalizados, describir las intervenciones farmacéuticas realizadas, su aceptación por parte de los clínicos y su resolución. Este estudio se desarrolló durante un periodo de tres meses, donde participaron 30 pacientes, identificándose 51 PRM, siendo la incidencia de PRM mayor en pacientes con dolor de origen oncológico. Asimismo, el PRM 1 (53%) fue el más frecuente, seguido del PRM 3 y 4 (15,6%). Se realizaron 45 intervenciones farmacéuticas, de las cuales el 84,45% fueron aceptadas y el 97,14% de PRM fueron resueltos.
- Domingo Miguel¹⁴ llevó a cabo la investigación **"Evaluación e Impacto de la Intervención Farmacéutica mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes Diagnosticados de Artritis Reumatoide en tratamiento con Terapia Biológica"**. Este estudio tuvo por objetivo evaluar el impacto de la intervención farmacéutica mediante el SFT en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con Infliximab, Ertanecept y Adalimumab. El estudio fue prospectivo, randomizado y controlado de 83 pacientes divididos en tres grupos: Infliximab, Ertanecept y Adalimumab. El periodo de estudio fue de seis

meses y se realizaron visitas periódicas a los pacientes cada 2 meses. La intervención farmacéutica consistió en el SFT y la educación sanitaria de los pacientes incluidos en el estudio. Se evaluó los tipos de intervención del Farmacéutico, la adherencia al tratamiento biológico, satisfacción con el tratamiento biológico, efectividad y seguridad de los fármacos estudiados. Se mejoró la adherencia de los grupos de intervención respecto a los grupos control. El seguimiento farmacoterapéutico y la intervención farmacéutica en este tipo de pacientes mejoraron algunos aspectos de la salud y calidad de vida, así como una tendencia a la mejora de las variables del estudio; por lo tanto, se recomienda este tipo de estrategia en el seguimiento de estos pacientes tratados con terapia biológica.

Además, también se encontraron estudios sobre la implementación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados:

- Silva M y col.³ desarrollaron el estudio **“Revisión Sistemática sobre la implantación y evaluación de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados”**. Este trabajo tuvo por objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura para localizar, seleccionar y analizar estudios sobre la implantación y evaluación del SFT en pacientes hospitalizados. Se realizó una búsqueda de artículos relacionados con la farmacia clínica y SFT publicados entre 1990 y 2006, mediante una estrategia de búsqueda restringida combinando todos los descriptores. Las bases consultadas fueron: Medline, Embase-Drug & Pharmacology y Cochrane Library. Se localizaron 66 publicaciones, incluyendo 49 y excluyendo 17 según los criterios de selección establecidos. Se encontraron 15 estudios sobre la integración entre la Farmacia Clínica y el SFT en el ámbito hospitalario, 18 estudios respecto a la implantación del SFT y 16 estudios relacionados con la evaluación de programas de SFT, llegando a la conclusión que, en los estudios descritos, los farmacéuticos han logrado incorporar el SFT a las actividades asistenciales de los servicios de farmacia. Se recomienda aunar esfuerzos para unificar los criterios de la Farmacia Clínica y el SFT en un plan para un futuro en esta profesión.

2.2 Marco Teórico

2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La leucemia linfocítica aguda (acute lymphocytic leukemia), también se denomina leucemia linfoblástica aguda, es un cáncer hematológico altamente agresivo que consiste en la proliferación y expansión de blastos (glóbulos blancos inmaduros) linfoides en la sangre, médula ósea y otros órganos^{15,16}

2.2.1.1 Etiología

La etiología de la leucemia linfoblástica aguda es desconocida; sin embargo, ciertos factores han sido relacionados con un riesgo mayor de presentar esta enfermedad¹⁷.

Usualmente, las mutaciones en el ADN relacionadas con la LLA se desarrollan durante la vida de las personas; es decir, no se heredan antes del nacimiento¹⁷. Sin embargo, se ha observado que gemelos monocigotos con leucemia comparten las mismas alteraciones genéticas sugiriendo un componente genético al menos en algunos casos¹⁸.

2.2.1.2 Factores de riesgo

Dentro de los factores asociados a un mayor riesgo de presentar esta enfermedad tenemos a los siguientes:

- **Tabaquismo:** antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños; sin embargo, este factor aún no ha sido comprobado de manera concluyente^{16,18}.
- **Factores ambientales:** como la exposición a radiaciones ionizantes (rayos x) o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki^{16,17,18}.
- **Exposición a ciertas sustancias químicas:** El riesgo de LLA puede aumentar con una mayor exposición a ciertos medicamentos de quimioterapia y ciertas sustancias químicas, incluyendo el benceno. El benceno es un solvente usado en la industria de hule (goma), refinerías, plantas químicas, fabricantes de zapatos e industrias relacionadas con la gasolina, y también está presente en el humo del cigarrillo, y en algunos

pegamentos, productos de limpieza, detergentes, materiales de arte y disolvente de pintura. La exposición a sustancias químicas está más relacionada con un aumento en el riesgo de Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) que de LLA^{16,17}.

- **Agentes infecciosos:** algunos virus han sido relacionados con un mayor riesgo de causar LLA; por ejemplo, el virus Epstein-Barr (VEB) ha sido asociado con la LLA de células B maduras. La infección con el virus de la leucemia de células T humanas (HTLV-1) puede causar un tipo de LLA de células T. También, se ha relacionado el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con desórdenes linfoproliferativos¹⁶.
- **Factores genéticos:** generalmente la LLA no es de carácter hereditario; sin embargo, algunas alteraciones genéticas han sido asociadas con la LLA. Éstos incluyen el síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, anemia de Falconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y neurofibromatosis^{15,16,17,18}.

2.2.1.3 Fisiopatología

La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de la infiltración extramedular y agudeza^{16,18}.

Las células leucémicas usualmente invaden la sangre con bastante rapidez. Estas células se pueden propagar a otras partes del cuerpo, como a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) y los testículos^{16,18}. La linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia han sido observados mediante examen físico en aproximadamente 20% de los pacientes y menos del 10% de pacientes tienen compromiso sintomático del sistema nervioso central¹⁹.

Las manifestaciones clínicas de la LLA son altamente variables; sin embargo, podemos encontrar los siguientes signos y síntomas referidos en la tabla 1:

Tabla 1. Signos y síntomas de la LLA

Signos	Síntomas
Anemia	Debilidad
Trombocitopenia	Sangrado de encías o de la nariz
Petequias	Dolor de huesos o articulaciones
Equimosis	Pérdida de peso
Neutropenia	Sudores nocturnos
Fiebre	Pérdida de apetito
Hepatomegalia	
Esplenomegalia	
Adenopatías	

Fuente: Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda del INEN¹⁸ y Sociedad Americana del Cáncer¹⁶.

2.2.1.4 Epidemiología

En el Perú, las neoplasias a nivel del sistema hematológico son constituidas principalmente por las leucemias, las cuales son consideradas enfermedades catastróficas por afectar a la población infantil y adolescente (primera causa de muerte en adolescentes) representando una causa de pérdida importante de años de vida por muerte prematura. La Vigilancia Epidemiológica de Cáncer registró durante el periodo 2006-2011 un total de 5 561 neoplasias del sistema hematológico de las cuales, 1 679 se presentaron en niños y adolescentes. Asimismo, cada año fallecen en nuestro país 1 350 personas por leucemia lo que corresponde a 4-5 defunciones por cada 100 000 personas⁵.

De acuerdo a las estadísticas proporcionadas por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el año 2016 se registraron 410 casos nuevos de personas con leucemia linfoide, ubicándose en el noveno lugar dentro de las neoplasias más frecuentes²⁰; sin embargo, no se registran datos específicos de personas con LLA.

2.2.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de LLA se basa en la presencia de 20% a más de linfoblastos en la médula ósea y/o sangre periférica^{17,18}. Además, se emplean los siguientes exámenes auxiliares:

- **Hemograma completo:** esta prueba examina las diferentes células sanguíneas. La anemia y trombocitopenia son comunes en personas con LLA, al igual que niveles altos, normales o bajos de glóbulos blancos. También, se puede observar linfoblastos, que son formas inmaduras de los glóbulos blancos^{16,17,18}.
- **Estudio bioquímico:** electrolitos, lactato deshidrogenasa (DHL), ácido úrico, urea, creatinina, TGO, TGP, calcio, fósforo y bilirrubina^{15,17}. Las concentraciones séricas de DHL están elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y es un marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas²¹.
- **Aspiración y biopsia de la médula ósea:** estos procedimientos son similares y a menudo se realizan al mismo tiempo, mientras que en la aspiración la muestra se toma la parte líquida de la médula ósea (líquido ceforraquídeo), para la biopsia se toma una muestra del tejido sólido de la médula ósea. Por lo general, en estos exámenes se observan linfoblastos circulantes que suelen representar altos porcentajes del total de células nucleadas de la médula ósea. Estas pruebas son indispensables para caracterizar mejor la enfermedad desde el punto de vista citológico y detectar células raras que no se encuentran en la sangre¹⁶.
- **Radiografía de tórax:** necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. Muchos pacientes pueden manifestar anormalidades óseas, como osteólisis y osteopenia^{17,18,21}.
- **Tomografía:** principalmente para localizar ganglios retroperitoneales^{18,21}.

Luego del diagnóstico de la LLA, se realizan pruebas de laboratorio en las células leucémicas, para identificar genes específicos, proteínas y otros factores que ayudan a determinar el tipo de LLA y el tratamiento

adecuado para los pacientes. Dentro de estas pruebas se encuentran las siguientes:

- **Citometría de flujo:** también llamada inmunofenotipo. En esta prueba se emplean marcadores para identificar diferentes proteínas de la superficie celular, que nos permite distinguir las células de la LLA de las células sanas asimismo diferenciarla de otros tipos de leucemia¹⁶.
- **Citogenética:** esta prueba examina los cromosomas de una célula. Las personas con LLA pueden tener cambios cromosómicos específicos, como la adición, pérdida o translocación de ciertos cromosomas²². Alrededor del 20% de las personas adultas con LLA tienen una translocación específica en sus cromosomas denominado cromosoma Filadelfia¹⁵.
- **Ensayos moleculares:** estas pruebas permiten identificar mutaciones de genes que no se pueden ver al microscopio o que no se observan en las pruebas citogenéticas. Por ejemplo, los pacientes con cambios en el gen IKZF1 tienen un peor pronóstico a largo plazo²².

Diagnóstico diferencial: debe realizarse en determinados casos donde algunos signos y síntomas de la LLA pueden presentarse en otras patologías, como se observan en la siguiente tabla:

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales frecuentes

Cuadro clínico	Diagnóstico diferencial	Clave del diagnóstico
Signos óseos, predominantes con intenso síndrome inflamatorio	Osteomielitis o enfermedad reumática	Análisis preciso del hemograma Mielograma
Adenopatías cervicales, hepatoesplenomegalia, hiperleucocitosis y trombocitopenia	Mononucleosis infecciosa	Diferenciación en el hemograma del síndrome mononucleósico
Anemia arregenerativa con importante síndrome inflamatorio	Neuroblastoma metastásico	Estudio de imagen de las glándulas suprarrenales Mielograma
Pancitopenia sin linfoblasto circulante	Aplasia medular	Mielograma
Pancitopenia febril con esplenomegalia	Leishmaniasis	Mielograma Serología leishmaniasis

Fuente: Leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente: clínica y tratamiento²³.

2.2.1.6 Clasificación

La primera clasificación de la LLA fue realizada por el grupo de investigación Francés-Americano-Británico (FAB), y se basó en la morfología de las células leucémicas, estableciendo tres subtipos de LLA²³:

- **L1:** son pequeñas células con núcleo de forma regular, cromatina homogénea, citoplasma escaso y nucléolo pequeño o ausente.
- **L2:** son células más grandes con citoplasma más abundante y nucléolos más visibles.
- **L3:** son células que presentan gran cantidad de basófilos y numerosas vacuolas citoplasmáticas; y son específicos de la leucemia de Burkitt.

Luego en el año 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación basada en las características citogenéticas e inmunofenotípicas de los blastos, siendo esta clasificación revisada y actualizada en el año 2016, donde se describieron dos importantes anormalidades genéticas recurrentes denominadas amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) y BCR-ARL like LLA^{24,25}.

iAMP21 fue definida como tres o más copias extras del gen RUNX1 en un solo cromosoma 21 anormal. Esta anomalía se presenta aproximadamente en el 2% de los niños con LLA y es poco común en pacientes adultos. Los pacientes que presentan iAMP21 generalmente tienen una respuesta inferior a la terapia estándar en comparación con los pacientes tratados con los mismos protocolos que no presentan esta anomalía²⁵.

BCR-ARL like LLA tiene alta frecuencia de eliminaciones de genes implicados en el desarrollo de las células B; incluyendo el gen IKZF1, EA2, EBF1 y PAX5. Esta reciente anomalía está asumiendo una creciente importancia debido a su asociación con respuestas poco favorables a tratamientos con fármacos inhibidores de la tirosina quinasa (TKI)²⁵.

Tabla 3. Clasificación de las leucemias agudas según la OMS

Clasificación	Subclasificación
Leucemia aguda de linaje ambiguo	Leucemia aguda indiferenciada
	Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL 1
	MPAL con t (v; 11q23.3); KMT2A reorganizado
	MPAL, B/ mieloide, sin otra especificación
	MPAL, T/ mieloide, sin otra especificación
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B sin otra especificación
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B con anomalías genéticas recurrentes
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B con t (9;22) (q34.1;11.2) BCR-ABL 1
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B con t (v;11q23.3) KMT 2A reorganizado
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B con t (12;21) (p13.2; q22.1) ETV6-RUNX1
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B Hiperdiploidia
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B Hipodiploidia
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B con t (5;14) (q31.1; q32.3) IL 3-IGH
	Linfoma/ leucemia linfoblástica B con t (1; 19) (q23; p13.3) TCF3-PBX1
	Entidad provisional: Linfoma/ leucemia linfoblástica B con BCR-ABL 1- Like
	Entidad provisional: Linfoma/ leucemia linfoblástica B con iAMP21
Linfoma/ leucemia linfoblástica T	Entidad provisional: leucemia linfoblástica de precursores tempranos de células T.
	Entidad provisional: linfoma/ leucemia linfoblástica de células Natural Killer (NK).

Fuente: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia²⁴.

El panel de inmunotipificación permite establecer fenotipos asociados a la leucemia (LAP), los cuales son útiles en la clasificación, en especial en las leucemias de linajes mixtos. Se ha observado que las siguientes entidades pueden ser identificadas mediante la inmunotipificación²⁶:

Tabla 4. Clasificación inmunofenotípica de la LLA

Linaje	Tipo de leucemia	Marcadores CD
Estirpe B	LLA B no especificada	CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX5+, TdT+, CD20 variable, CD34 variable.
	LLA de precursores tempranos B (LLA pro-B)	CD10-, CD19+, cCD79a+, cCD22+, TdT+,
	LLA B común	CD10+
	LLA precursor B (LLA pre-B)	Citoplasmática μ +, slg-, CD10+/-
	LLA B madura	CD20+, CD10+, CD34-, TdT-, Slg+
Estirpe T	LLA T	TdT+, expresión variable de: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34
	LLA pro-T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2-, CD4-, CD8-, CD34+/-
	LLA pre-T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4-, CD8-, CD34+/-
	LLA T cortical	cCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+, CD8+, CD34-
	LLA T medular	sCD3+, cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4+ o CD8+, CD34-
	LLA de progenitores T tempranos	Deficiencia de la expresión de CD1y CD8, expresión débil de CD5 con menos de 75% de blastos positivos, y la expresión de uno o más de los siguientes marcadores mieloides o de las células progenitoras en por lo menos 25% de los linfoblastos: CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b y/o CD65

Fuente: Acute Lymphoblastic Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology ²⁶ y Leucemias Agudas²⁷.

2.2.1.7 Grupos de riesgo

Para iniciar y continuar el tratamiento, es indispensable clasificar a los pacientes de acuerdo al grupo de riesgo, los cuales se describen a continuación²⁷:

- **Riesgo estándar o intermedio²⁷:**
 - ✓ Edad menor a 30 años.
 - ✓ Inmunofenotipo B, no pro-B no cortical T.

- ✓ Leucocitos < de 30 000/mm³, en el linaje B y < de 100 000/mm³ en el linaje T.
- ✓ Ausencia de cualquier alteración de citogenética-molecular de alto riesgo^a.
- ✓ Buena respuesta a corticoides al día 8 (< de 1 000 blastos/mm³ en sangre periférica).
- ✓ Mielograma al día +15: M1 o M2 (M1: <5% blastos, M2: 5-20% blastos).
- ✓ Citometría de flujo al día +15: < 10% blastos.
- ✓ Mielograma a día +33: M1.
- ✓ Citometría de flujo al día +33: <0.01 (EMR)^b.

- **Alto riesgo²⁷:**

- ✓ Edad mayor a 30 años (los pacientes de 55-60 años se incluirán a criterio del equipo médico que los atiende)¹⁸.
- ✓ Inmunofenotipo pro-B, e inmunofenotipo T.
- ✓ Leucocitosis > 30 000/mm³ en el linaje B y >100 000/mm³ en el linaje T.
- ✓ Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
- ✓ Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1 000 blastos/mm³ en sangre periférica).
- ✓ Mielograma al día +15: M3 (M3: > 20% blastos).
- ✓ Presencia de blastos > 5% en MO al día +14 y/o respuesta negativa a prednisona.
- ✓ Citometría de flujo al día +15: > 10% blastos.
- ✓ Mielograma a día +33: M2 o M3.
- ✓ Citometría de flujo al día +33: > 0.01 (EMR).

^a **Alteración citogenética-molecular de alto riesgo²⁷** (si cumple cualquiera de los siguientes):

- | | |
|--|-----------------------------------|
| ○ Cariotipo hipodiploide. | ○ T (9;2). BCR-ABL1 Ph (+). |
| ○ Rearreglos 11q23.3 (KMT2A- previamente MLL). | ○ iAMP21 (amplificaciones RUNX1). |
| | ○ Ph like (provisional) |
| ○ Cariotipo complejo (5 o más alteraciones). | |

^b **Enfermedad mínima residual (EMR)**²⁸: consiste en la persistencia de células anormales, en niveles bajos, durante o luego de finalizar el tratamiento. Estas células pueden ser detectadas por diferentes técnicas como: inmunofenotipo, citogenética y técnicas moleculares; además la EMR tiene un significado pronóstico ya que puede predecir la recaída de la enfermedad.

2.2.1.8 Criterios de respuesta y recaída

- **Remisión completa morfológica (RCM)**: requiere todos los siguientes resultados¹⁷:
 - ✓ Recuento en sangre periférica: RAN $> 1,5 \times 10^9/L$. Recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$. Ausencia de blastos.
 - ✓ Aspirado de médula ósea: no hipoplásico. Blastos $< 5\%$.
 - ✓ Ausencia de infiltración leucémica extramedular, tal como afectación del SNC, testículo y otros tejidos.
- **Fracaso terapéutico**
 - ✓ **Persistencia: persistencia de blastos** $> 5\%$ post inducción IA o IB¹⁷.
 - ✓ **Recaída**: tras alcanzar la remisión completa, se define en dos formas¹⁷:
 - **Recaída hematológica**: más de 20% de blastos en un único examen de médula ósea ó $> 5\%$ de blastos en dos exámenes de médula ósea separados por una semana.
 - **Recaída extramedular**: infiltración leucémica en piel, líquido cefalorraquídeo u otro lugar.

2.2.1.9 Tratamiento

La estructura del tratamiento de la LLA de adultos es similar al empleado en pacientes pediátricos; el tratamiento quimioterápico consiste en la fase de inducción, consolidación (intensificación) y mantenimiento con profilaxis del sistema nervioso central (SNC) interciclos durante el primer año de tratamiento. La finalidad de este tratamiento multidrogas es erradicar la enfermedad, restaurar la hematopoyesis normal, proveer tratamiento profiláctico, y prevenir un resurgimiento de los clones resistentes que puedan conducir a una recaída²⁹.

2.2.1.9.1 Fármacos empleados en el tratamiento de la LLA

Tabla 5. Agentes antimetabolito

Fármacos	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Citarabina	Metabolito citarabina-5'-trifosfato, inhibe el ADN polimerasa durante la fase S del ciclo celular.	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, inflamación oral/ anal, neuropatía, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, hemorragias, disfunción hepática, etc.
Clofarabina	Nucleósido análogo de purina, inhibe el ribonucleótido reductasa y el ADN polimerasa.	Vómitos, náuseas, anemia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, diarrea, dolor abdominal, anorexia, mucositis, dolor de cabeza, edema, petequias, incremento sérico de ALT y AST, etc.
Fludarabina	Fluorado análogo de purina inhibe el alfa ADN polimerasa.	Anemia, neutropenia, leucopenia trombocitopenia, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, mialgia, diarrea, parestesia, dolor abdominal, etc.
6-mercaptopurina	Antagonista de purina; actúa como un metabolito falso y se incorpora dentro del ADN y ARN, inhibiendo así la síntesis de éstos. Es específico de la fase S del ciclo celular.	Incremento sérico de las transaminasas (AST y ALT), náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, alopecia, leucopenia, anorexia, dolor de cabeza, mucositis, mielosupresión, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, etc.
6-tioguanina	Análogo de la purina, que se incorpora en el ADN y el ARN e inhibe la síntesis de ribonucleótidos de purina.	Anorexia, estomatitis, náuseas, vómitos, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, hiperuricemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, etc.
Metotrexato	Inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, inhibe la síntesis de purinas y ácido timidílico, que a su vez interfiere con la síntesis de ADN, la reparación y la replicación celular.	Estomatitis ulcerativa, hiperuricemia, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, perforación intestinal, mucositis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, falla renal, mielosupresión, etc.

Fuente: Medscape³⁰.

Tabla 6. Agentes alquilantes

Fármaco	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Ciclofosfamida	Sus metabolitos interfieren con el crecimiento de las células malignas a través de la unión a estructuras moleculares, intracelulares incluso al ADN de las células tumorales; este fármaco no tiene especificidad por alguna fase del ciclo celular; y también tiene una actividad inmunosupresora potente.	Alopecia, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, estomatitis, cistitis hemorrágica, anemia, mielosupresión, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, azoospermia, oligospermia, esterilidad, etc.

Fuente: Medscape³⁰ y Lexicom³¹.

Tabla 7. Alkaloides de la vinca

Fármaco	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Vincristina	Actúa en la fase M y S del ciclo celular, inhibiendo la formación de microtúbulos, y con ello la síntesis de ADN y ARN.	Alopecia, neuropatía periférica, parestesia, pérdida sensorial, hipertensión, hipotensión, náuseas, vómitos, constipación, mielosupresión, íleo paralítico, cambios en el modo de andar, leucopenia, pérdida de flexión del tendón, nefropatía aguda por ácido úrico, etc.

Fuente: Medscape³⁰.

Tabla 8. Antraciclinas

Fármacos	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Daunorubicina	Se intercalan entre los pares de bases de ADN, inhibiendo la función de la topoisomerasa II y subsecuentemente inhiben la replicación de ADN y ARN.	Náuseas, vómitos, arritmias, decoloración de la orina, alopecia, hiperuricemia, úlceras en el tracto gastrointestinal, cardiomiopatía, incremento de la bilirrubina, mielosupresión, prurito, enrojecimiento, estomatitis, etc.
Doxorubicina		Neutropenia, anemia, leucopenia, náuseas, estomatitis, fatiga, trombocitopenia, vómitos, alopecia, anorexia, constipación, diarrea, cardiomiopatía, arritmia cardíaca, hiperuricemia, colitis necrotizante, orina roja, rash, etc.

Fuente: Medscape³⁰.

Tabla 9. Inhibidores de la tirosina quinasa

Fármaco	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Imatinib	Inhibidor de la proteína tirosina quinasa, específico para pacientes que presentan el gen anormal BCR-ABL tirosin kinasa producida por el cromosoma filadelfia en LLA/LMC.	Edema, neutropenia, náuseas, trombocitopenia, fatiga, diarrea, dolor de cabeza, artralgia, dolor abdominal, mialgia, hemorragia, vómitos, dispepsia, hepatotoxicidad, insomnio, eritema, mucositis, estomatitis, anemia aplásica, etc.

Fuente: Medscape³⁰.

Tabla 10. Derivados de podofilotoxina

Fármaco	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Etopósido	Inhibe o altera la replicación de ADN, induce la fase G2 de arresto y preferencialmente la muerte celular en la fase G2 y también en la fase S.	Leucopenia, náuseas, vómitos, trombocitopenia, alopecia, diarrea, anemia, estomatitis, dolor abdominal, hipotensión (relacionada a la infusión), etc.

Fuente: Medscape³⁰.

Tabla 11. Glucocorticoides

Fármaco	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Dexametasona	Potente glucocorticoide con mínima actividad mineralcorticoide. Disminuye la inflamación mediante la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y reducción de la permeabilidad capilar; estabiliza las células y la membrana lisosomal, incrementa la síntesis de surfactante, incrementa la concentración sérica de vitamina A e inhibe las prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias; suprime la proliferación de linfocitos mediante citólisis directa, inhibe la mitosis, rompe los agregados de granulocitos y mejora la microcirculación pulmonar.	Bradycardia, hipertensión, taquicardia, tromboembolismo, supresión adrenal, hipocalcemia, edema, hiperglicemia, distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, náuseas, pancreatitis, úlcera péptica, hepatomegalia, incremento sérico de las transaminasas, depresión, insomnio, neuropatía, vértigo, eritema, exoftalmos, glaucoma, etc.
Prednisona	Actividad mineralcorticoide moderada. Disminuye la inflamación mediante la supresión de la migración de leucocitos PMN y fibroblastos, revirtiendo la permeabilidad capilar y estabiliza los lisosomas a nivel celular.	Arritmias cardíacas, hipertensión, síndrome de Cushing, hipocalcemia, edema, hepatomegalia, incremento sérico de las transaminasas (ALT y AST), distensión abdominal, pancreatitis, úlcera péptica, etc.

Fuente: Medscape³⁰.

Tabla 12. Otros agentes antineoplásicos

Fármaco	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
L-asparaginasa	En células leucémicas, la asparaginasa hidroliza la L-asparaginasa en amonio y ácido L-aspartico, dando lugar al agotamiento de asparaginasa. Las células leucémicas, especialmente los linfoblastos, requieren de asparaginasa exógena; las células normales pueden sintetizar asparaginasa. El agotamiento de asparaginasa en células leucémicas conlleva a la inhibición de la síntesis de proteínas y apoptosis. La asparaginasa es específico de la fase G1 del ciclo celular.	Dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, depresión, fatiga, anafilaxis, confusión, somnolencia, pancreatitis aguda, hiperglicemia, estomatitis, estomatitis, hiperuricemia, desorientación, alucinación, dolor de cabeza, hipotensión, hemorragia intracraneal, trombosis, glucosuria, hepatotoxicidad, falla renal aguda, etc.

Fuente: Medscape³⁰ y Lexicom³¹.

Tabla 13. Agentes moduladores de la quimioterapia

Medicamento	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Leucovorina	La leucovorina es una forma reducida de ácido fólico que suministra el cofactor necesario para el bloqueo del metotrexate; compete con el metotrexate por los sitios de transporte, lo desplaza de los sitios de unión intracelular y restaura las fuentes de folato activo requerido para la síntesis de ADN y ARN. En la toxicidad por metanol sirve como una fuente de tetrahidrofolato ayudando al cuerpo a eliminar el ácido fórmico.	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, reacción anafiláctica, urticaria, eritema, prurito, sibilancias.
Filgrastim	Es un factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). Actúa sobre las células hematoyéticas estimulando, la producción, maduración y activación de neutrófilos para incrementar tanto su migración como su citotoxicidad.	Náuseas, vómitos, trombocitopenia, esplenomegalia, petequias, fatiga, mareos, dolor de hueso, epistaxis, dolor de cabeza, artralgia, incremento sérico de la fosfatasa alcalina, fiebre, epistaxis, edema periférico, hipertensión, arritmia cardíaca, constipación, diarrea, etc.

Fuente: Medscape³⁰ y Lexicom³¹.

2.2.1.9.2 Esquemas de tratamiento

El esquema de tratamiento depende del grupo de riesgo al que pertenece un paciente, el cual es determinado por el diagnóstico inicial y el seguimiento según la EMR. Es decir, que el grupo de riesgo inicial al que pertenece un paciente puede ser modificado de acuerdo a los resultados de los estudios de citogenética/ molecular, de la respuesta al tratamiento de inducción en el día +14 y de la EMR¹⁷.

A. Inducción

El objetivo de la terapia de inducción es inducir la remisión completa mediante la erradicación de las células leucémicas de la médula ósea y restaurando la hematopoyesis normal. Los medicamentos como la vincristina, antraciclinas, corticosteroides, con o sin L-asparaginasa y/o ciclofosfamida son altamente activos en la LLA y son la columna vertebral de la mayoría de los esquemas de inducción²⁹. Dentro de los diversos esquemas terapéuticos de inducción tenemos el esquema MRC UKALLXII/ ECOG E2993^{26,32} que es empleado en pacientes con LLA cromosoma philadelfia negativo, mayores de 40 años²⁶ y consta de 2 fases:

- Fase I: Dura aproximadamente 4 semanas y esquema se observa en la siguiente tabla:

Tabla 14. Esquema terapéutico de Inducción: MRC UKALLXII/ ECOG E2993 - Fase I.

Inducción Fase I			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Días
Vincristina	1.4 mg/m ² /día	EV	1, 8, 15, 22
Daunorubicina	30 mg/m ² /día	EV	1, 8, 15, 22
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO	1 al 28
L-Asparaginasa	10 000 UI/día	IM	17 al 28
Triple Intratecal			
Metotrexato	12.5mg/día		
Citarabina	30mg/día	IT	15
Dexametasona	2mg/día		

Fuente: Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ ECOG E2993³².

- EV: vía endovenosa
- VO: vía oral
- IM: vía intramuscular
- IT: vía intratecal

En pacientes con diagnóstico de LLA cromosoma philadelfia positivo, se recomienda el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, como el imatinib en dosis de 600mg/día^{26,33} desde el día +14 ó desde su diagnóstico¹⁷.

- Fase II: dura aproximadamente 4 semanas y el esquema se observa en la siguiente tabla:

Tabla 15. Esquema terapéutico de Inducción: MRC UKALLXII/ ECOG E2993- Fase II.

Inducción Fase II			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Días
Ciclofosfamida	650mg/m ² /día	EV	1, 15 y 29
Citarabina	75 mg/m ² /día	EV	1-4, 8-11, 15-18, 22-25
6-mercaptopurina	60 mg/m ² /día	VO	1 al 28
Triple Intratecal			
Metotrexato	12.5mg/día		
Citarabina	30mg/día	IT	1, 8, 15 y 22
Dexametasona	2mg/día		

Fuente: Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ ECOG E2993³².

B. Consolidación

El objetivo de la terapia de consolidación es eliminar las células leucémicas remanentes que han sido resistentes a la terapia de inducción. Los medicamentos empleados en este esquema son similares a los empleados en la terapia de inducción y varían de acuerdo al régimen de tratamiento seleccionado y al grupo de riesgo al que pertenece el paciente²⁹. Existen diversos esquemas terapéuticos de consolidación, dentro de los cuales se encuentra el esquema GRAALL 2003^{26,34}. Este esquema es empleado en pacientes con LLA cromosoma philadelfia negativo, menores de 60 años²⁶ y consta de 9 ciclos, los cuales se describen en la siguiente tabla:

Tabla 16. Esquema terapéutico de Consolidación: GRAALL 2003

Bloques 1, 4 y 7			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Días
Citarabina	2g/m ² /12 hrs	EV	1 y 2
Dexametasona	10mg/ 12 hrs	EV	1 y 2
L- asparaginasa	10 000UI/m ² /día	IM	3
Filgrastim	300mcg/m ² /día	SC	7 al 13
Triple Intratecal			
Metotrexato	12.5mg/día		
Citarabina	30mg/día	IT	29
Dexametasona	2mg/día		
Bloques 2,5 y 8			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Días
Metotrexato	3g/m ² /día	EV	15
Vincristina	1.5mg/m ² /día	EV	15
6-mercaptopurina	60mg/m ² /día	VO	15 al 21
L-asparaginasa	10 000UI/m ² /día	IM	16
Filgrastim	300mcg/m ² /día	SC	22 al 27
Triple Intratecal			
Metotrexato	12.5mg/día		
Citarabina	30mg/día	IT	29
Dexametasona	2mg		
Bloques 3,6 y 9			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Día
Metotrexato	25mg/m ² /día	EV	29
Ciclofosfamida	500mg/m ² /día	EV	29 y 30
Etopósido	75mg/m ² /día	EV	29 y 30
Filgrastim	300mcg/m ² /día	SC	31
Triple Intratecal			
Metotrexato	12.5mg/día		
Citarabina	30mg/día	IT	29
Dexametasona	2mg/día		

Fuente: Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study³⁴.

C. Mantenimiento

El objetivo de la terapia de mantenimiento es prevenir la recaída y prolongar la remisión²⁹. Esta fase consta en 65 a 66 ciclos aproximadamente, donde cada ciclo comprende 28 días, cuyo esquema se observa en la siguiente tabla^{17,26}:

Tabla 17. Esquema terapéutico de Mantenimiento

Mantenimiento			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Días
6- mercaptopurina	60 mg/m ² /día	VO	1 al 21
Metotrexato	20 mg/m ² /semana	VO	1, 8 y 15
Refuerzo			
Vincristina	1.4mg/m ² /día	EV	22
Prednisona	40 mg/m ² /día x 7días	VO	22 al 28
Triple Intratecal			
Metotrexato	12.5mg/día	IT	Cada 3 meses
Citarabina	30mg/día		
Dexametasona	2mg/día		

Fuente: Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda¹⁷ y Acute Lymphoblastic Clinical Practice Guidelines in Oncology²⁶.

D. Recaída: tratamientos empleados

Los esquemas para tratar las recaídas utilizan combinaciones de medicamentos citotóxicos con el objetivo de lograr una nueva remisión. La selección del esquema depende de determinados factores como: la edad, la duración de la primera remisión y la posibilidad o no de un trasplante alogénico²⁹. Dentro de estos esquemas tenemos los siguientes:

- **Reinducción con V drogas**

Este esquema dura aproximadamente de 40 a 48 días y se presenta en la siguiente tabla¹⁷:

Tabla 18. Esquema de reinducción: V drogas

Esquema V drogas			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Día
Vincristina	1.5mg/m ²	EV	8, 15, 22, 29
Prednisona	60mg/m ²	VO	1 al 29 (30 al 37 disminuir c/3 días)
Daunorubicina	30mg/m ²	EV	8, 15, 22, 29
6-mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1 al 29
Citarabina	70mg/m ²	EV	9, 10, 11, 12, 23, 24, 25, 26

Fuente: Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda¹⁷.

- **Reinducción con altas dosis de Citarabina**

Este esquema se basa en altas dosis de citarabina, dura aproximadamente de 35 a 40 días y se presenta en la siguiente tabla¹⁷:

Tabla 19. Reinducción: esquema HAM

Esquema HAM			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Día
Citarabina	1.5g/m ² /12 horas	EV	1-4 (8 dosis)
Mitoxantrona	10mg/m ² /12 horas	EV	Por dos días

Fuente: Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda¹⁷.

La mitoxantrona puede ser reemplazada por otros medicamentos como el etopósido, cuyo esquema y dosis se muestran a continuación:

Tabla 20. Reinducción: esquema HAE

Esquema HAE			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Día
Citarabina	1.5g/m ² /12 horas	EV	1-4 (8 dosis)
Etopósido	125mg/m ² /día	EV	Por dos días

Fuente: Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda¹⁷.

- **Reinducción FLAG- IDA**

Este esquema es efectivo en casos de leucemias agudas en recaída/ refractaria que tienen mal pronóstico y tasas bajas de respuesta³⁵. El esquema se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 21. Reinducción: esquema FLAG-IDA

Esquema FLAG-IDA			
Medicamentos	Dosis	Vía de administración	Día
Fludarabina	25mg/m ² /día	EV	1 al 5
Citarabina	2g/m ² /día	EV	1 al 5
Idarubicina	12mg/m ² /día	EV	1 al 3
Filgrastim	300mcg/m ² /día	SC	Desde día 6 hasta ANC ^a >500/μL

^aANC: Recuento absoluto de neutrófilos.

Fuente: IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience³⁵.

2.2.2 Seguimiento farmacoterapéutico (SFT)

Según el Grupo del Consenso sobre Atención Farmacéutica define el SFT personalizado, como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos a través de la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos. Este servicio debe realizarse de forma continua, documentada y sistematizada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente³⁶.

Asimismo, en nuestro país, según el Decreto Supremo N° 014-2011/SA - MINSA, que aprueba el “Reglamento de establecimientos farmacéuticos”, en su título I: “Disposiciones generales”, artículo 2°, inciso 69, define el SFT como el acto profesional en el cual el profesional Químico Farmacéutico orienta y supervisa al paciente en relación al cumplimiento de su farmacoterapia,

mediante intervenciones farmacéuticas dirigidas a prevenir, identificar y resolver los problemas relacionados con los medicamentos (PRM)³⁷.

2.2.2.1 Metodología del SFT

Existen varias metodologías para realizar seguimiento farmacoterapéutico, dentro de ellas tenemos al método Dáder propuesto por la Universidad de Granada (España) y al método de Gestión de Casos Clínicos propuesto por la UNMSM (Perú).

A. Criterios de selección de paciente

Para realizar la selección de pacientes se tiene en cuenta los siguientes criterios³⁸:

- Pacientes que reciben tratamiento con medicamentos de estrecho margen terapéutico.
- Pacientes que son más vulnerables a presentar más efectos adversos por estar en situaciones fisiológicamente delicadas (insuficiencia renal, hepática o respiratoria).
- Pacientes que necesitan ser tratados con medicamentos de alta toxicidad.
- Pacientes sometidos a medicación múltiple y expuestos, por ello, a un alto riesgo de interacciones complejas entre los medicamentos y los alimentos.
- Pacientes que son vulnerables a los efectos adversos (adulto mayor, lactantes y gestantes)
- Pacientes cuyo estado clínico exige la evaluación y manipulación continua de la farmacoterapia (enfermedades crónicas: diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, leucemias, etc).
- Pacientes con malos hábitos de vida (tabaco, alcohol, etc).
- Pacientes que presenten algún problema relacionado con los medicamentos.

B. Método Dáder

Es un procedimiento sencillo que permite realizar SFT a cualquier tipo de paciente; es decir, en cualquier ámbito asistencial; de forma continua, documentada y sistematizada³⁹.

El método Dáder se basa en la obtención de información sobre los problemas de salud y la farmacoterapia del paciente, con lo cual se elabora una historia farmacoterapéutica. A partir de la información contenida en dicha historia se elaboran los estados de situación del paciente a una fecha determinada, lo cual permite visualizar el panorama sobre la salud y el tratamiento del paciente, así como evaluar los resultados de la farmacoterapia. Producto de la evaluación y análisis de los estados de situación, se identifican los posibles problemas relacionados con los medicamentos (PRM) que presenta el paciente. Luego de identificar los PRM se realizan intervenciones farmacéuticas necesarias para resolver los PRM, finalmente se evalúan los resultados obtenidos luego de la intervención farmacéutica³⁹.

Este método, se caracteriza por tener pautas básicas para la realización del SFT que son adaptables y pueden ajustarse a las particularidades del ámbito asistencial donde se realice^{39,40}. Además, se distingue también por mejorar y adaptarse a los requerimientos de una actividad clínica, ya que el SFT se encuentra en continuo desarrollo. Es decir, que este método va a sufrir reformas o actualizaciones producto de la experiencia en la práctica del SFT³⁹.

El método Dáder consta de siete etapas³⁹:

1. Oferta del servicio

Consiste en explicar de forma clara y concisa, la prestación sanitaria que va a recibir el paciente: qué es, que busca y cuáles son sus principales características.

En algunos casos, la oferta del servicio al paciente estará precedida por la oferta del servicio a otros profesionales sanitarios (generalmente médicos, en el ámbito hospitalario), que decidirán si es conveniente el desarrollo de este servicio para los pacientes.

2. Primera entrevista

El objetivo principal de esta etapa es obtener información inicial de los problemas de salud que presenta el paciente, de los medicamentos que toma y un repaso por sistemas o aparatos (de problemas de salud o medicación).

Dentro de la información sobre los problemas de salud que presenta el paciente, es importante obtener información básica que facilite el análisis del caso y oriente la toma de decisiones; como son: información sobre el inicio de los problemas de salud, los síntomas, signos y medidas clínicas que el paciente relaciona con el control del problema de salud, magnitud o gravedad de las manifestaciones clínicas cuando existe descontrol del problema de salud, situaciones o causas que asocia al descontrol del problema de salud, periodicidad de los controles médicos e información sobre los hábitos de vida (dieta, ejercicio, tabaquismo, etc.) y medidas higiénico-dietéticas relacionadas con el problema de salud.

Dentro de la información de cada uno de los medicamentos que el paciente utiliza, debe incluir: que problema de salud trata el medicamento; quién lo prescribió/ indicó; fecha de inicio de la prescripción y hasta cuándo debe utilizarlo; dosis, frecuencia, duración del tratamiento y distribución de las tomas a lo largo del día; si olvida alguna vez tomarlo, y si deja de tomarlo si se encuentra bien, como se siente; si nota el efecto del tratamiento; como utiliza el medicamento y si nota algo extraño relacionado con el medicamento.

El repaso general por sistemas consiste en realizar una serie de preguntas acerca del funcionamiento del organismo, por aparatos o sistemas, desde la cabeza hasta los pies. La información obtenida permitirá: descubrir nuevos problemas de salud y medicamentos que no han sido mencionados anteriormente, información que no haya sido proporcionada anteriormente por el paciente, verificar la información obtenida anteriormente, profundizar en los aspectos que no hayan quedado claros y corregir errores y aclarar confusiones que tenga el paciente.

3. Estado de situación

Es un documento estructurado que se elabora a partir de la información de la historia farmacoterapéutica del paciente, que muestra la relación de los

problemas de salud y los medicamentos del paciente a una fecha determinada. Tiene como finalidad evaluar la farmacoterapia del paciente, visualizar el panorama sobre el estado de salud del paciente y exponer un caso en la sesión clínica.

La estructura del documento del estado de situación presenta cinco partes diferenciadas:

- Parte superior: contiene datos como la identificación del paciente y otros datos demográficos y clínicos como edad, sexo, índice de masa corporal y fecha del estado de situación.
- Cuerpo central: comprende tres bloques: problema de salud, medicamentos y evaluación.
- Cuadro de observaciones: se incluye información que no aparece en el cuerpo del estado de situación, pero que es relevante para entender y analizar la situación del paciente, esta información incluye: antecedentes del paciente, operaciones o medicamentos anteriores, medicamentos de interés que ha tomado, pero no utiliza actualmente, hábitos de vida que pueda influir en el control de los problemas de salud, notas importantes para la resolución del caso, etc.
- Tabla de mediciones clínicas: incluyen datos de exámenes de laboratorio u otras determinaciones realizadas por el Químico Farmacéutico, que permitan valorar la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos.
- Tabla de RNM: Se trata de una tabla resumen que permite elaborar el listado de RNM (resultados negativos asociados a la medicación) detectados a la fecha de evaluación del caso.

4. Fase de estudio

En esta fase se obtiene información objetiva sobre los problemas de salud y los medicamentos que utiliza el paciente. Para ello, se realiza una búsqueda de información científica en las fuentes más relevantes y centrada en la situación clínica del paciente.

Esta fase inicia con la búsqueda de información científica sobre los problemas de salud, que incluye: definición y concepto del problema de salud, causas y control del problema de salud, criterios de derivación al médico,

factores que pueden influir en el control del problema de salud, tratamiento del problema de salud, actuaciones sobre el equipo de salud y educación para la salud.

Luego continúa la fase de estudio de los medicamentos, donde se realiza una búsqueda de información científica, que incluye: indicación del medicamento, acción farmacológica y mecanismo de acción, objetivo terapéutico del medicamento, dosis, dosificación y pauta del medicamento, normas de uso correcto y administración, efectos adversos, aspectos que pueden afectar la efectividad y seguridad de los medicamentos y educación para la salud sobre el medicamento.

5. Fase de evaluación

El objetivo de esta fase es identificar los resultados negativos asociado a la medicación (tanto los reales como los potenciales).

Con la información obtenida en la fase de estudio, se evalúa cada estrategia y cada medicamento haciendo tres preguntas que permiten establecer sospechas de PRM: el medicamento ¿es necesario?, ¿está siendo efectivo? y ¿está siendo seguro? Después de identificar los PRM se ordenan según su prioridad y probabilidad.

6. Fase de intervención

El objetivo de esta fase es diseñar y poner en marcha el plan de actuación con el paciente.

El plan de actuación es un programa de trabajo continuo, diseñado en conjunto con el paciente, en el que se fijan las diferentes intervenciones farmacéuticas para mejorar o preservar el estado de salud del paciente.

Una intervención farmacéutica es cualquier acción que surge de una toma de decisión previa, y que busca modificar alguna característica del tratamiento, del paciente o de las condiciones presentes que lo envuelven⁴¹. La intervención farmacéutica tiene como finalidad: resolver o prevenir los RNM, preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados o asesorar o instruir a los pacientes para lograr un mejor cuidado y seguimiento de sus problemas de salud y mejor uso de sus medicamentos.

7. Entrevistas sucesivas: resultado de la intervención farmacéutica

Luego de realizar las intervenciones farmacéuticas, se realiza un seguimiento de las mismas. Estas entrevistas sucesivas nos permiten: conocer la respuesta del paciente y/o el médico ante la propuesta de intervención realizada, comprobar la continuidad de la intervención, obtener información sobre el resultado de la intervención e identificar nuevos problemas de salud y con ello nuevos PRM e iniciar nuevas intervenciones que puedan ir surgiendo a lo largo del SFT.

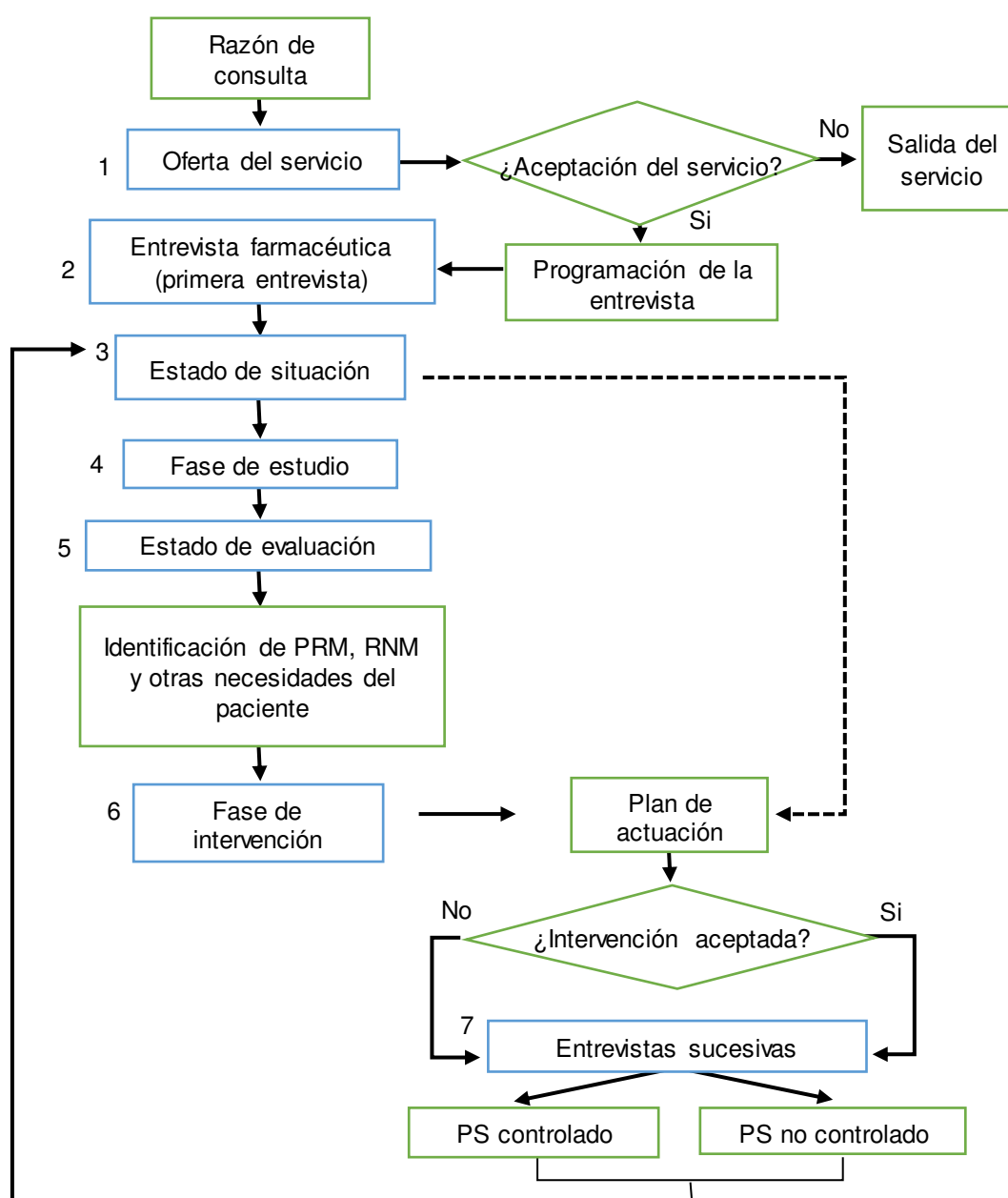


Figura 1. Flujograma del método Dáder de SFT

Fuente: Método Dáder: Método de Seguimiento Farmacoterapéutico³⁹.

2.2.3 Problemas relacionados con los medicamentos (PRM)

El Grupo de Expertos en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada en su Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos define el término PRM como: problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados².

Asimismo, en el Perú, según el Decreto Supremo N° 014-2011/SA - MINSA, que aprueba el “Reglamento de establecimientos farmacéuticos”, en su título I: “Disposiciones generales”, artículo 2°, inciso 54, define PRM como problema de salud experimentado por el paciente, como resultado clínico negativo derivado de la farmacoterapia y que, por su interferencia real o potencial, no permite conseguir el objetivo terapéutico esperado o genera efectos no deseados³⁷.

2.2.3.1 Causas de PRM

Según el Segundo Consenso de Granada las causas de los problemas relacionados con los medicamentos se presentan a continuación²:

- Dependientes del medicamento
- Dependientes del paciente
- Dependientes del prescriptor
- Dependientes del farmacéutico
- Dependientes del sistema

Asimismo, se pueden observar las causas según el tipo PRM en la siguiente tabla:

Tabla 22. Causas de PRM

NECESIDAD	PRM 1: La farmacoterapia es necesaria	Condición de salud requiere farmacoterapia Requiere terapia para sinergismo Requiere terapia profiláctica
	PRM 2: La farmacoterapia es innecesaria	No existe indicación de salud válida Paciente en terapia similar La terapia es para tratar una RAM Terapia farmacológica no es la más adecuada Dependencia física/ adicción

EFFECTIVIDAD	PRM 3: Fármaco/Producto incorrecto	Disponible un medicamento más efectivo Condición de salud refractaria a medicamento Paciente presenta contraindicación de uso Forma de dosificación inadecuada Interacción de medicamentos
	PRM 4: Dosificación subterapéutica	Dosis incorrecta Frecuencia de administración inadecuada Duración del tratamiento inadecuada Administración de medicamento incorrecta Interacción medicamentosa Almacenamiento incorrecto
SEGURIDAD	PRM 5: Dosificación muy alta	Dosis incorrecta Frecuencia de administración inadecuada Duración del tratamiento inadecuada Administración del medicamento incorrecta Interacción medicamentosa
	PRM 6: Reacción adversa al medicamento (RAM)	Uso del fármaco coloca al paciente en riesgo o peligro Reacción alérgica Efecto no deseado Interacción de medicamentos Administración de medicamento incorrecta Cambio de dosis muy rápido

Fuente: "Causas que contribuyen a los Problemas Relacionados con el Medicamentos en pacientes que ingresaron al Servicio de Emergencia del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz" de la Policía Nacional del Perú febrero-abril 2012"⁴².

2.2.3.2 Clasificación de PRM

La clasificación de los PRM fue propuesta por varios autores y además ha tenido modificaciones a través del tiempo. Siendo en el año de 1998, que el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, con el objetivo de consensuar una clasificación y definición de PRM, publicó un acuerdo bajo la denominación de Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos. Sin embargo, debido a diferentes interpretaciones de esa clasificación y definición de PRM, en el año 2002 se publicó el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (Tabla 14), donde se reducen a seis categorías². Asimismo, en el año 2004, los autores de "Gestión de casos clínicos" también adoptan una clasificación de seis categorías (Tabla 15). En el presente estudio se empleó esta clasificación.

Tabla 23. Clasificación de los PRM según el Segundo Consenso de Granada

NECESIDAD	PRM 1: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	PRM 2: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
EFFECTIVIDAD	PRM 3: El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.
	PRM 4: El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad cuantitativa de la medicación.
SEGURIDAD	PRM 5: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	PRM 6: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Fuente: Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos².

Tabla 24. Clasificación de los PRM según Delgado G y col (Gestión de Casos Clínicos)

NECESIDAD	PRM 1: Necesita un medicamento que no usa.
	PRM 2: Usa un medicamento que no necesita.
EFFECTIVIDAD	PRM 3: Medicamento ineffectivo, independiente de la dosis.
	PRM 4: Dosis, intervalo o duración inferior a la que necesita.
SEGURIDAD	PRM 5: Dosis, intervalo o duración superior a la necesaria.
	PRM 6: Provoca una reacción adversa al medicamento.

Fuente: Atención Farmacéutica⁴³.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño y tipo de estudio

Es un estudio prospectivo, observacional, longitudinal de tipo descriptivo que se realizó en un periodo de seis meses.

3.2 Ámbito y área de estudio

El presente estudio se realizó en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es un hospital público de alta complejidad (nivel IV) de referencia en el Perú. Es uno de los hospitales más grandes del país que cuenta aproximadamente con 1 600 camas hospitalarias, 93 especialidades médicas, 115 consultorios externos, equipos tecnológicos de última generación y realiza una gran actividad docente e investigadora. El área de estudio fue el Servicio de Hematología de adultos sala 8C.

3.3 Población

Pacientes hospitalizados en el Servicio de Hematología de adultos sala 8C, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, diagnosticados con LLA, que durante un periodo de 6 meses fueron 41 pacientes.

3.3.1 Criterios de selección

A. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, hospitalizados en el servicio de hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que reciben tratamiento en cualquiera de sus fases (inducción, consolidación, mantenimiento o recaída).
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

B. Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo estado de salud no les permita tener una comunicación adecuada con los profesionales de la salud.

- Pacientes cuya estancia hospitalaria en el Servicio de Hematología sea menor a 3 días.

3.4 Muestra

El cálculo de la muestra se realizó empleando la siguiente fórmula⁴⁴:

$$n = \frac{N \cdot s^2 \cdot z^2}{(N-1) d^2 + s^2 \cdot z^2} \longrightarrow n = \frac{41(0.5)^2(1.96)^2}{(40)(0.05)^2 + (0.5)^2(1.96)^2}$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra.

N = Tamaño de la población (41) *

s = Desviación estándar de la población (0.5)

z = 1.96 (95% de confianza)

d = Nivel de precisión absoluta (0.05)

*Dato histórico de pacientes que fueron hospitalizados en el Servicio de Hematología del HNERM en el año 2015-2016 en un periodo de seis meses.

El tamaño de la muestra para el siguiente estudio fue de 37 pacientes hospitalizados, quienes fueron seleccionados por muestreo por conveniencia a saturación y cumplieron los criterios de inclusión.

3.5 Materiales

Para la obtención de información sobre los problemas de salud, la farmacoterapia, resultados de las pruebas de laboratorio, funciones vitales y demás información de los pacientes se emplearon los siguientes materiales:

- Historia clínica.
- Kárdex de enfermería.

Para la recolección y análisis de datos durante el seguimiento farmacoterapéutico, se utilizaron los formatos validados por el Departamento de Farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que se presentan a continuación:

- Hoja de consentimiento informado (Anexo N°1).
- Hoja de seguimiento farmacoterapéutico (Anexo N°2).

- Formato de análisis de PRM (Anexo N°3).
- Formato de reporte de sospecha de RAM (Anexo N°4).
- Formato de evaluación de la relación de causalidad de la RAM (Anexo N°5).
- Formato de evaluación de la interacción (Anexo N°6).
- Formato de evaluación de la intervención farmacéutica (Anexo N°8).

Para la búsqueda de información científica se emplearon las siguientes bases de datos:

- | | |
|--------------|---|
| • Medscape | • EMA (Agencia Española de Medicamentos). |
| • PubMed | |
| • Micromedex | • Drug.com |
| • Lexicom | • Guías clínicas |

3.6 Método

La recolección de los datos se realizó mediante el método de seguimiento farmacoterapéutico en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Este método consistió en la recolección diaria de información clínica de los pacientes hospitalizados en el servicio de hematología, donde se registraron todas las interacciones medicamentosas, efectos adversos y demás eventos que puedan considerarse problemas relacionados con los medicamentos (PRM) tanto reales como potenciales, así también se registró el análisis y la evaluación de cada PRM. Para el registro de toda esta información se emplearon formatos validados y manejados por el Departamento de Farmacia del HNERM.

3.7 Procedimiento

Para determinar los resultados del seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con leucemia linfoblástica aguda se utilizó el procedimiento validado por el Departamento de Farmacia, que se encuentra en el Manual de procedimientos en el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados – HNERM⁴⁵, el cual se encuentra en la oficina de jefatura del Departamento de Farmacia.

3.7.1 Participación en la visita médica

Se participó en la visita médica conjuntamente con el equipo de salud, enfocándose en la información emitida por los pacientes que no haya sido reportada en la historia clínica. Además, se participó durante la visita respondiendo las interrogantes de los médicos, internos de medicina y licenciadas de enfermería, por ejemplo, interrogantes acerca de los efectos adversos de determinados fármacos, interacciones medicamentosas o ajuste de dosis.

3.7.2 Selección de pacientes

Los pacientes que participaron en este estudio fueron los que cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado (Anexo N°1); siendo pacientes que ameritan seguimiento farmacoterapéutico, debido a que padecen una enfermedad grave (leucemia linfoblástica aguda) y además son tratados con medicamentos de extrema toxicidad potencial (antineoplásicos).

3.7.3 Recolección de datos

Apertura de la hoja de seguimiento farmacoterapéutico

Luego de seleccionar los pacientes, se registró la información de la historia clínica, emitida por los pacientes y la información obtenida de los kárdex de enfermería en la hoja de seguimiento farmacoterapéutico (Anexo N°2), que contiene datos del paciente como: edad, género, peso, talla, índice de masa corporal, fecha de ingreso, signos y síntomas, relato cronológico del hecho, antecedentes patológicos, hábitos nocivos, examen físico, funciones vitales, diagnósticos, farmacoterapia, problemas de salud y resultados de los exámenes de laboratorio.

La recolección de los datos de cada paciente se realizó todos los días y durante el tiempo en el cual estuvieron hospitalizados en el servicio de hematología.

3.7.4 Análisis y evaluación de los datos

En esta etapa se realizó la revisión bibliográfica de los problemas de salud y los medicamentos utilizados por los pacientes para tratar dichos problemas de

salud. Los medicamentos fueron estudiados uno a uno teniéndose en cuenta: indicaciones autorizadas, mecanismo de acción, posología, farmacocinética, parámetros de efectividad, interacciones medicamentosas, contraindicaciones y reacciones adversas, para ello se emplearon bases de datos como Micromedex, Medscape, Drugs.com, Lexicom, PubMed, EMA y guías clínicas.

3.7.5 Identificación, clasificación y análisis de los PRM

Se analizó cada esquema terapéutico, a través de tres preguntas: el medicamento ¿es necesario?, ¿está siendo efectivo? y ¿está siendo seguro?, estas preguntas permitieron establecer los PRM tanto potenciales como reales.

Luego de identificar los PRM, se analizaron mediante el formato de análisis de PRM* (Anexo N°3), que es un formato SOAP, donde se describieron los síntomas, signos, se realizó un análisis y se elaboró un plan de intervención para resolver o prevenir los PRM, los cuales fueron clasificados de acuerdo a la clasificación propuesta por los autores de Gestión de Casos Clínicos⁴³, en PRM de necesidad, efectividad y seguridad.

3.7.6 Evaluación y clasificación de las RAMs

Las reacciones adversas a medicamentos fueron notificadas en el Formato de Reporte de Sospecha de RAM - Hoja Amarilla^{46*} (Anexo N°4) y entregadas al Departamento de Farmacia del HNERM, para ser analizadas por el Comité de Farmacovigilancia y enviadas a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Las reacciones adversas a medicamentos identificadas fueron evaluadas de acuerdo a su causalidad empleando el Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM⁴⁷, y se empleó el formato de evaluación de causalidad de reporte de sospecha de reacción adversa* (Anexo N°5); donde se evaluaron criterios como la secuencia temporal, conocimiento previo, efecto del retiro del fármaco, efecto de re-exposición al fármaco sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias, obteniéndose un puntaje total y de acuerdo a éste una categoría para la RAM (no clasificada, improbable, condicional, posible, probable o definida). A su vez, éstas fueron clasificadas por su gravedad de

acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0⁴⁸ (Anexo N°9).

*Formato validado y empleado por el Departamento de Farmacia del HNERM.

3.7.7 Evaluación y clasificación de las interacciones medicamentosas

Mientras que las interacciones medicamentosas identificadas fueron evaluadas de acuerdo a su causalidad empleando el Algoritmo de Horn^{45,49} (Anexo N°6), donde se describió el mecanismo de interacción, el fármaco objeto y el precipitante, se evaluó si existieron reportes previos confiables de las interacciones, si la interacción fue consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto, si el evento fue consistente con el curso temporal de la interacción, si la interacción remitió cuando se retiró el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto, si reapareció la interacción cuando el fármaco precipitante se readministró, si existieron causas alternativas para el evento, si el fármaco objeto fue encontrado en sangre o en otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción, si la interacción fue confirmada por alguna evidencia objetiva y si la interacción fue mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o si disminuye cuando la dosis del fármaco precipitante disminuye, obteniéndose un puntaje total y de acuerdo a éste una categoría (altamente probable, probable, posible o dudosa); a su vez, éstas se clasificaron de acuerdo a su relevancia clínica empleando la clasificación de Amariles y de los editores de Drug Interaction Factus⁵⁰ (Anexo N°7), en cinco niveles de riesgo: nivel I (riesgo muy alto), donde se incluyeron a las interacciones que ocasionaron lesiones irreversibles o fallo del tratamiento; nivel II (riesgo alto), donde los efectos fueron graves y se generó falta de eficacia; nivel III (riesgo medio), donde los efectos fueron moderados o leves; el nivel IV (riesgo bajo o leve), donde los efectos de la interacción fueron tolerables y riesgo no determinado, donde el riesgo de las interacciones que no han sido establecido debido a la falta de documentación de la misma.

3.7.8 Comunicación de los PRM identificados y de las estrategias de intervención al equipo de salud

Luego de identificar y clasificar los PRM potenciales y reales, se comunicó al equipo de salud las estrategias de intervención para resolver aquellos PRM

reales y prevenir los potenciales, priorizando aquellas intervenciones sobre PRM de seguridad y efectividad, que afectan el logro de los objetivos terapéuticos en el paciente.

3.7.9 Análisis de las intervenciones farmacéuticas

Se analizó las intervenciones farmacéuticas clasificándolas, de acuerdo a los tipos de intervenciones farmacéuticas propuesta por Sabater y col⁴¹ en tres grupos, que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 25. Tipos de Intervenciones Farmacéuticas propuesta por Sabater y col

	Intervención	Definición
Intervenir en la cantidad del medicamento	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administrada de una vez.
	Modificar la dosificación	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento.
	Modificar el horario de administración (redistribución de la cantidad)	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo del día.
Intervenir en la estrategia farmacológica	Añadir uno o más medicamentos.	Adición de un nuevo medicamento que no utilizaba el paciente.
	Retirar uno o más medicamentos	Abandono de la administración de un determinado medicamento de los que utiliza el paciente.
	Reemplazar un medicamento por otro	Reemplazar uno de los medicamentos usado por el paciente por otros de diferente composición o de diferente forma farmacéutica o vía de administración.
Intervenir en la educación de los pacientes	Reducir el incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento).	Educación sobre las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento.
	Reducir el incumplimiento voluntario (modificar aptitudes respecto al tratamiento)	Enfatizar en la importancia de la adhesión del paciente a su tratamiento.
	Educar en medidas no farmacológicas.	Educación de los pacientes en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorecen la consecución de los objetivos terapéuticos.

Fuente: Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico⁴¹.

3.7.10 Evaluación de la intervención

Luego de realizar las intervenciones farmacéuticas sobre los PRM potenciales y reales, se procedió a la evaluación de la intervención empleando el formato de evaluación de la intervención farmacéutica³⁶ en el cual se registraron la fecha de inicio del PRM, descripción del problema, medicamento causante del PRM, causas del PRM (las cuales se analizaron según las descritas en el estudio de Mejía N⁴²), resultados (objetivos cumplidos), y la fecha final del PRM (Anexo N°8).

3.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó a través del programa estadístico SPSS versión 20.

Se elaboraron tablas descriptivas en Microsoft Excel indicando porcentajes para las variables cualitativas (género, rango de edades, comorbilidades, tipos de PRM); y además medias para las variables cuantitativas (número de PRM, número de interacciones medicamentosas).

3.9 Consideraciones éticas

El presente estudio mantuvo la confidencialidad de la información y resultados obtenidos de las personas sujetas de investigación. Además, fue autorizado por la Oficina de Capacitación y Docencia de la Red Asistencial Rebagliati (Anexo N°12) y por el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IRB 00003285, Arch 1037).

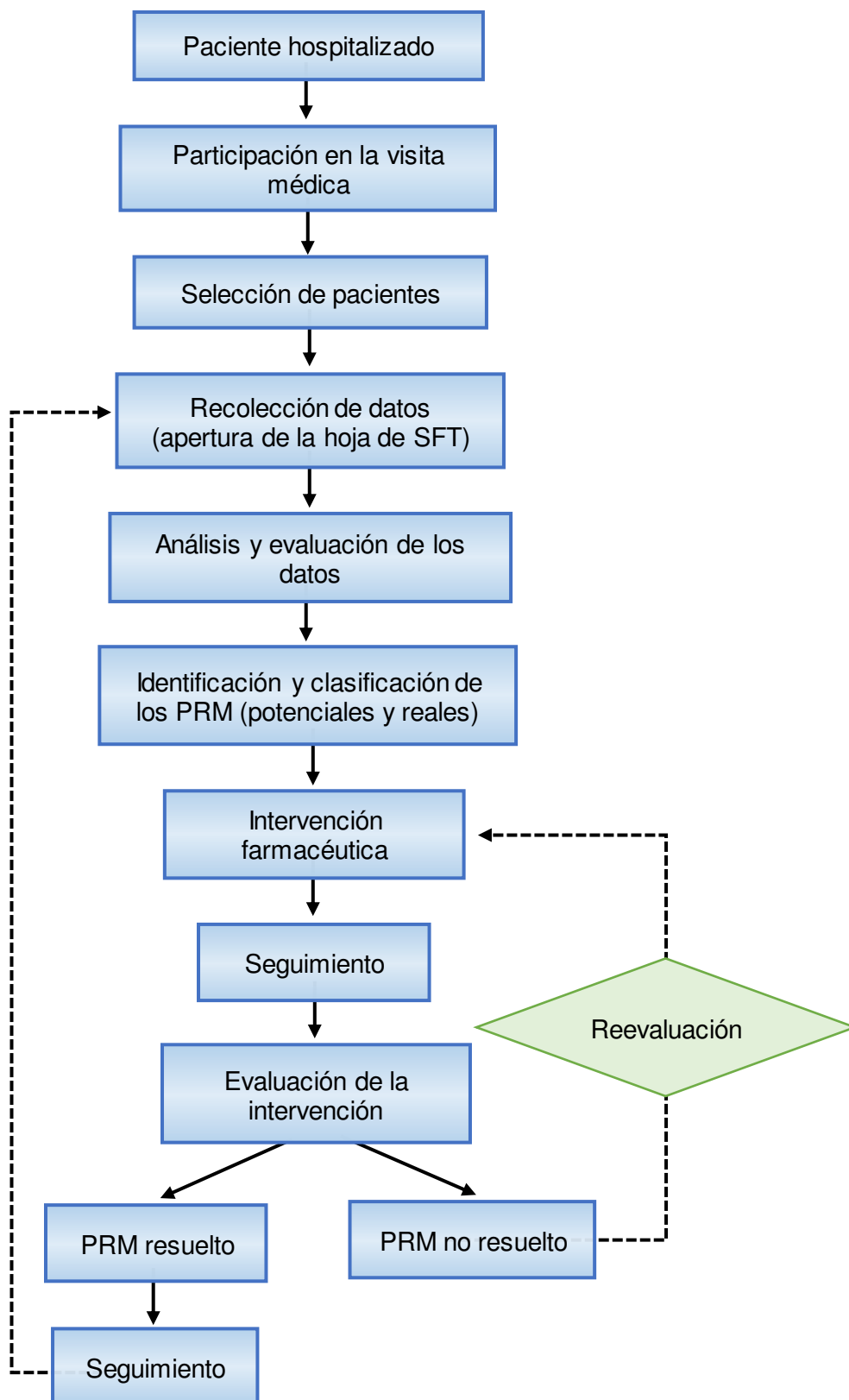


Figura 2. Flujograma del procedimiento de SFT realizado

Fuente: Elaboración propia

IV. RESULTADOS

4.1 Características de la muestra estudiada

La muestra total de pacientes con leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en el servicio de hematología del HNERM a quienes se les realizó seguimiento farmacoterapéutico fue de 37 pacientes, distribuidos en 18 (48,6%) mujeres y 19 (51,4%) varones.

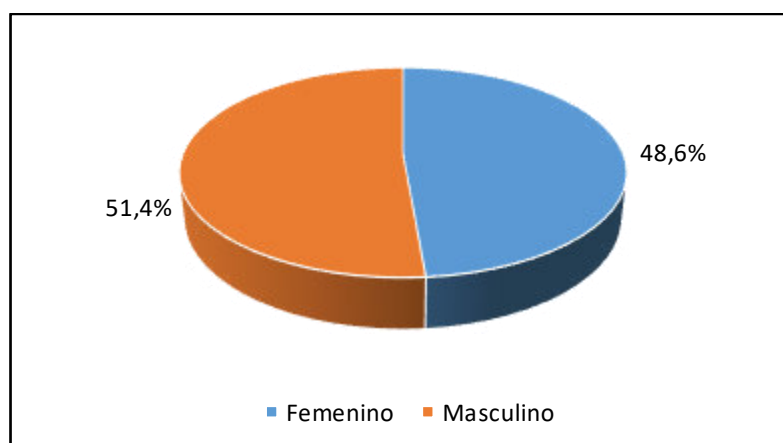


Figura 3. Distribución de pacientes con LLA por género

Fuente: Elaboración propia

De los 37 pacientes estudiados, el 35,1% se encontraron en el rango entre 18 y 24 años, seguido del 16,2% que se encontraron en el rango entre 55 y 61 años, mientras que los demás pacientes se encontraron en los rangos entre 25 y 54 años.

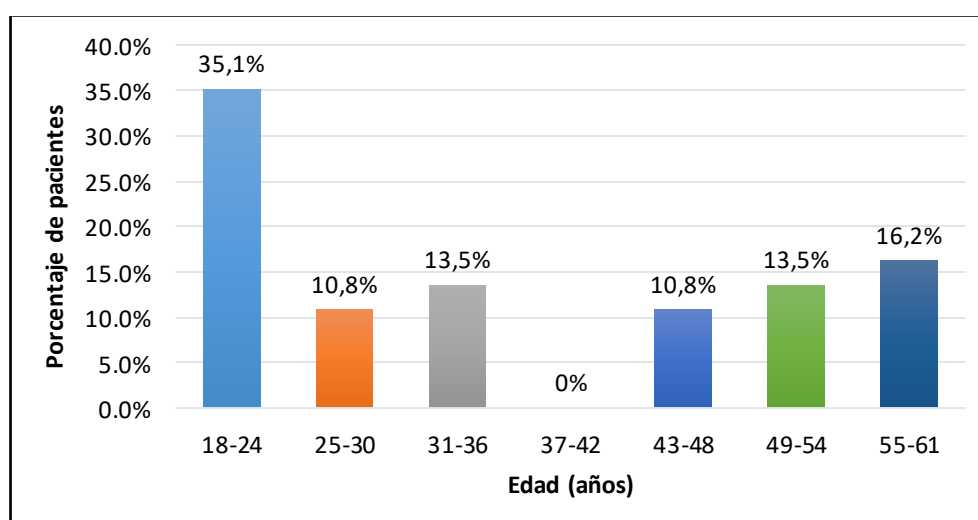


Figura 4. Distribución de pacientes con LLA por rango de edad

Fuente: Elaboración propia

De los 37 pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que participaron en el estudio, el mayor porcentaje (51,4%) fue del subtipo LLA-B, mientras que los demás pacientes presentaron los subtipos LLA Pre-B, LLA Pro-B y LLA B común. Sin embargo, ningún paciente presentó el subtipo LLA B madura.

Tabla 26. Distribución de pacientes de acuerdo al subtipo de LLA

Subtipo de LLA	Frecuencia	Porcentaje %
LLA-B	19	51,4
LLA Pre-B	8	21,6
LLA Pro-B	5	13,5
LLA B común	5	13,5
LLA-B madura	0	0
Total	37	100

Fuente: Elaboración propia

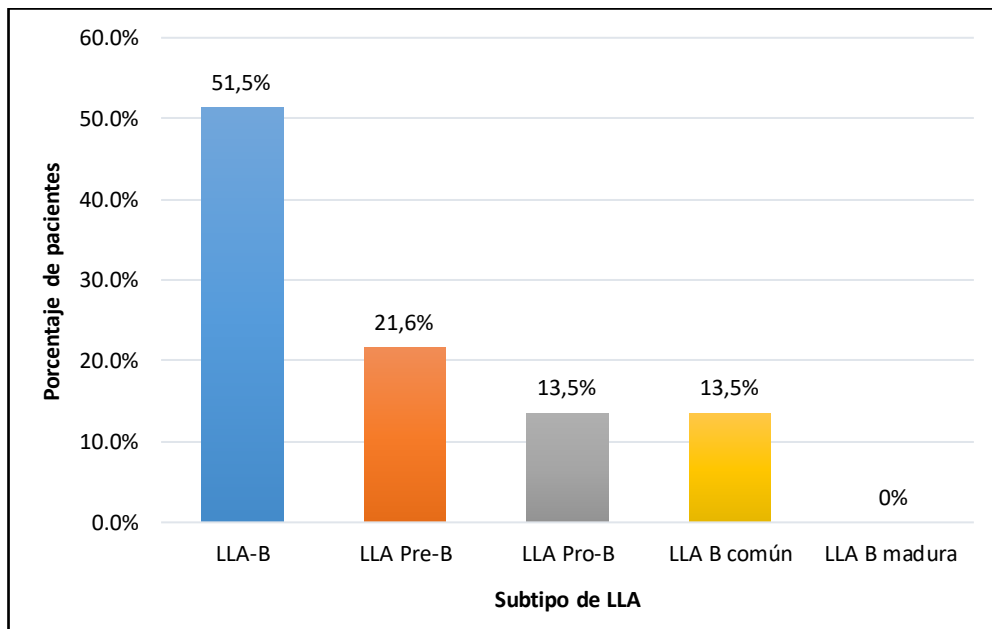


Figura 5. Distribución de pacientes según el subtipo de LLA

Fuente: Elaboración propia

De los 37 pacientes que conformaron la muestra estudiada, 21 (56,8%) ingresaron para recibir tratamiento de consolidación, 8 (21,6%) recibieron tratamiento de reinducción y 8 (21,6%) recibieron tratamiento de reinducción.

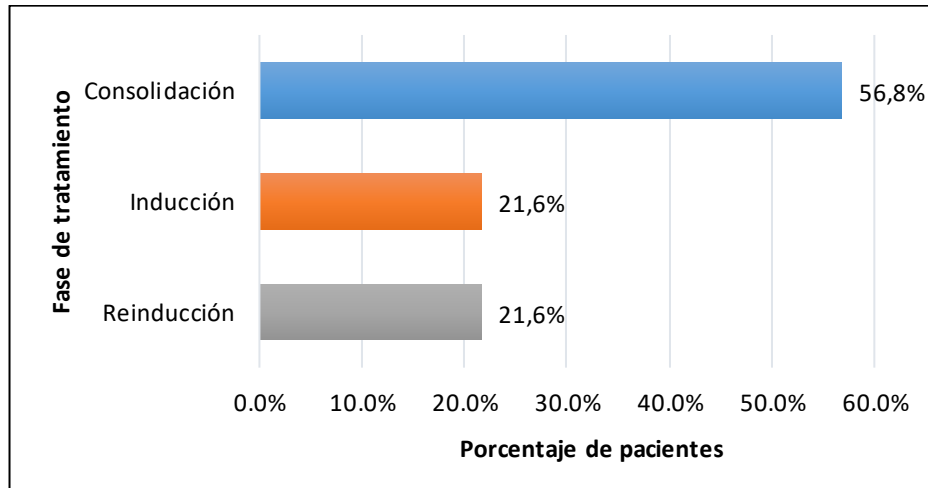


Figura 6. Distribución de pacientes con LLA por fase de tratamiento

Fuente: Elaboración propia

Dentro de los 37 pacientes que participaron en el estudio, 12 (33,3%) presentaron comorbilidades, de los cuales 6 (16,2%) presentaron hipertensión arterial, 3 (8,1%) litiasis renal y otras comorbilidades.

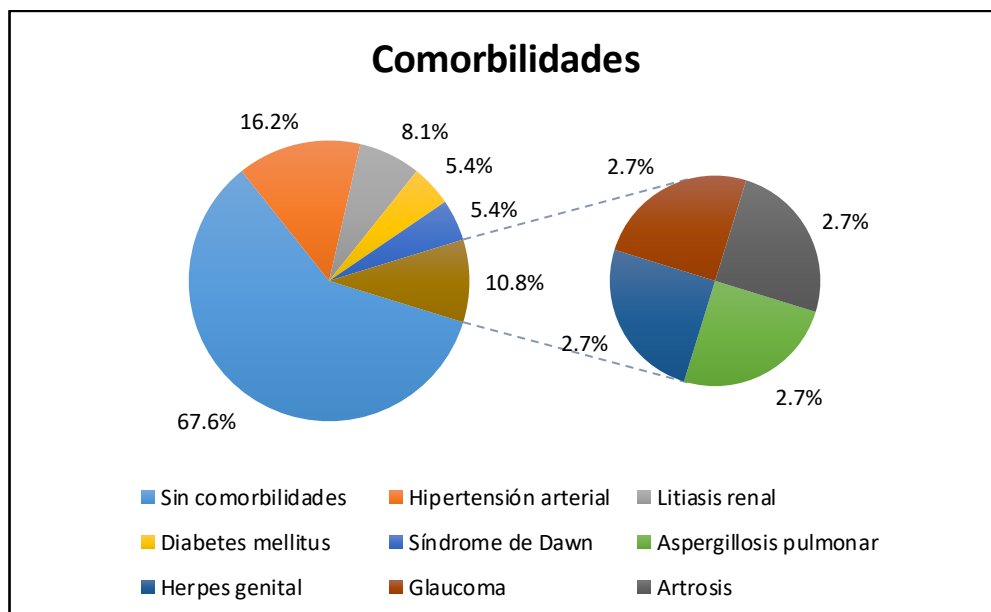


Figura 7. Distribución de pacientes con LLA por comorbilidad

Fuente: Elaboración propia

4.2 Identificación y clasificación de PRM

4.2.1 Identificación de PRM

Se identificaron en total 358 PRM de los cuales 63 (17,6%) fueron potenciales y 295 (82,4%) fueron reales, la media de los PRM fue de 7,9 PRM reales por paciente y 1,7 PRM potenciales por paciente.

Tabla 27. Distribución de PRM real y potencial por paciente, media, porcentaje, número máximo y mínimo de PRM por paciente

PRM	N	Media	%	Número de PRM/paciente	
				Mínimo	Máximo
PRM real	295	7,9	82,4	2	14
PRM potencial	63	1,7	17,6	1	4
Totales	358	9,6	100	3	16

Fuente: Elaboración propia

Todos los pacientes que participaron en este estudio presentaron por lo menos 2 PRM reales, el 67,6% de pacientes presentaron entre 2 y 9 PRM reales y el 32,4% presentaron más de 9 PRM reales.

Tabla 28. Distribución de PRM reales por paciente (n=37)

N° de PRM reales por paciente	N° de pacientes	Porcentaje %
2	2	5,4
3	1	2,7
4	5	13,5
5	0	0
6	3	8,1
7	5	13,5
8	3	8,1
9	6	16,2
10	5	13,5
11	2	5,4
12	2	5,4
13	1	2,7
14	2	5,4
Total	37	100

Fuente: Elaboración propia

Asimismo, todos los pacientes presentaron PRM potenciales, el 51,4% de pacientes presentaron 1 PRM potencial, el 29,7% presentó 2 PRM potenciales y los demás pacientes presentaron entre 3 y 4 PRM potenciales.

Tabla 29. Distribución de PRM potenciales por paciente (n=37)

N° de PRM potenciales por paciente	N° de pacientes	Porcentaje %
1	19	51,4
2	11	29,7
3	6	16,2
4	1	2,7
Total	37	100

Fuente: Elaboración propia

El **56,7%** de pacientes presentaron entre 3 y 10 PRM (potenciales/ reales), mientras que el 40,6% tuvieron entre 11 y 15 PRM, y un solo paciente (2,7%) presentó 16 PRM durante el seguimiento farmacoterapéutico.

Tabla 30. Distribución de PRM (potenciales y reales) por pacientes (n=37)

N° de PRM por paciente	N° de pacientes	Porcentaje %
3	2	5,4
4	1	2,7
5	1	2,7
6	3	8,1
7	1	2,7
8	6	16,2
9	3	8,1
10	4	10,8
11	6	16,2
12	2	5,4
13	3	8,1
14	2	5,4
15	2	5,4
16	1	2,7
Total	37	100

Fuente: Elaboración propia

4.2.2 Clasificación de PRM (reales y potenciales)

De los 358 PRM identificados, el 89,1% fueron de seguridad, el 6,1% de necesidad y el 4,8% de efectividad.

Tabla 31. Distribución de PRM (reales y potenciales) de acuerdo al tipo de PRM de necesidad, efectividad y seguridad (n=358)

Tipo de PRM	PRM real	PRM potencial	
	n (%)	n (%)	n (%)
PRM de necesidad	17 (3,6)	5 (1,4)	22 (6,1)
PRM de efectividad	6 (1,7)	11 (3,1)	17 (4,8)
PRM de seguridad	272 (76,0)	47 (13,1)	319 (89,1)
Total	295 (82,4)	63 (17,6)	358 (100)

Fuente: Elaboración propia

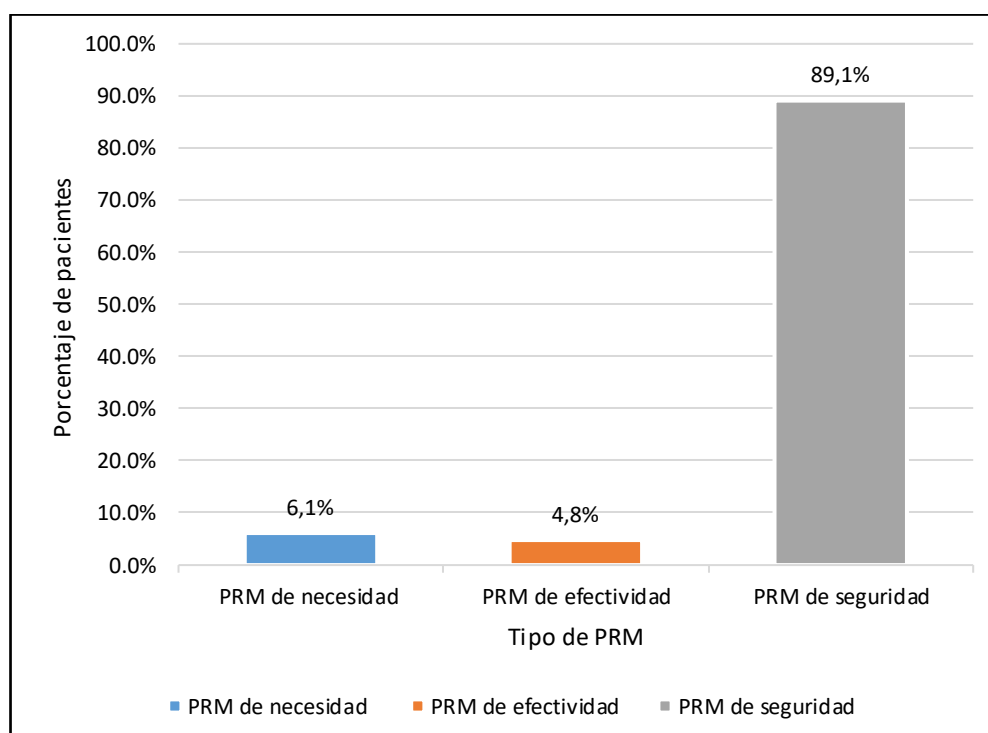


Figura 8. Distribución de PRM reales y potenciales de acuerdo al tipo de PRM de necesidad, efectividad y seguridad

Fuente: Elaboración propia

Dentro de los 358 PRM identificados, 319 (89,1%) fueron de seguridad, de los cuales 278 (77,6%) fueron PRM 6, 41 (11,5%) fueron PRM 5, mientras que los demás PRM fueron 1, 2, 3 y 4.

Tabla 32. Distribución de PRM según la clasificación propuesta por los autores de Gestión de Casos Clínicos

Tipo de PRM	PRM real	PRM potencial	n (%)
	n (%)	n (%)	
PRM de necesidad	17 (3,6)	5 (1,4)	22 (6,1)
PRM 1	13	5	18 (5,0)
PRM 2	4	0	4 (1,1)
PRM de efectividad	6 (1,7)	11 (3,1)	17 (4,8)
PRM 3	4	0	4 (1,1)
PRM 4	2	11	13 (3,6)
PRM de seguridad	272 (76,0)	47 (13,1)	319 (89,1)
PRM 5	10	31	41 (11,5)
PRM 6	262	16	278 (77,6)
Total	295 (82,4)	63 (17,6)	358 (100)

Fuente: Elaboración propia

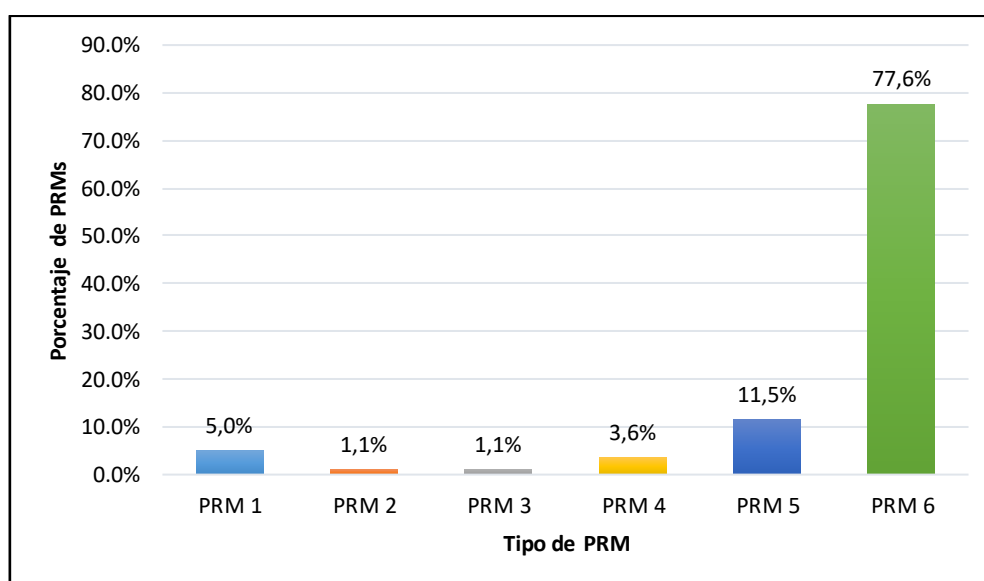


Figura 9. Distribución de PRM según la clasificación propuesta por los autores de Gestión de Casos Clínicos

Fuente: Elaboración propia

4.2.3 Causas de PRM

Dentro de las causas que desencadenaron los PRM, tenemos a las dependientes del medicamento, siendo la propia farmacodinamia la causa más frecuente (55,6%) de los PRM, seguida de la propia farmacocinética (21,8%) y de las interacciones medicamentosas (15,4%).

Tabla 33. Distribución de las causas de los PRM identificados (n=358)

Causas de los PRM		Frecuencia	Porcentaje %
Dependientes del medicamento	Farmacodinamia	199	55,6
	Farmacocinética	78	21,8
	Interacciones Medicamentosas	55	15,4
Dependientes del prescriptor	Problemas de salud no tratados	8	2,2
	Omisión en la prescripción	5	1,4
	No existe problema de salud que requiera tratamiento	4	1,1
Dependientes del paciente	Falta de comunicación de parte del paciente	5	1,4
Otros		4	1,1
Total		358	100

Fuente: Elaboración propia

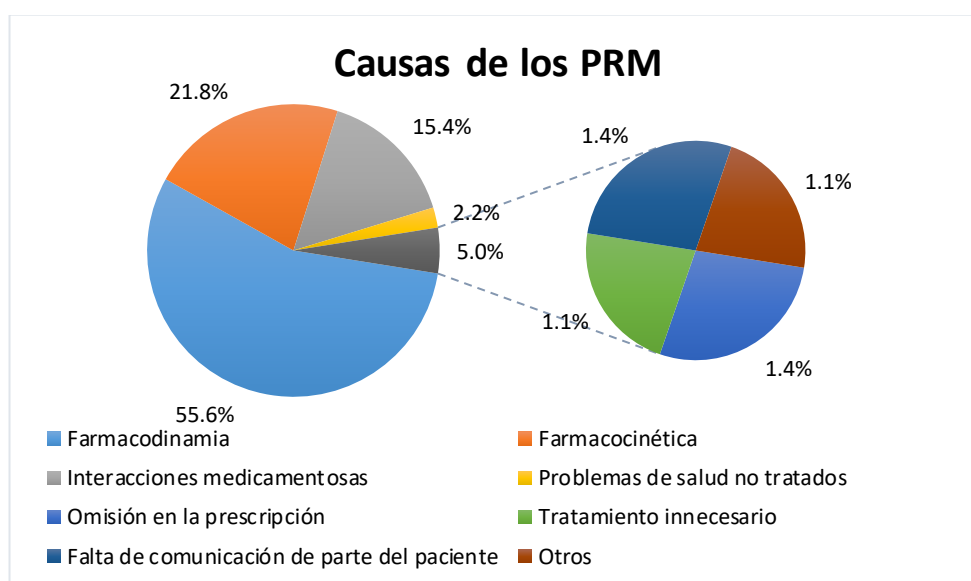


Figura 10. Distribución de las causas de los PRM identificados (n=358)

Fuente: Elaboración propia

4.2.4 Relación entre el número de PRM, medicamentos prescritos y el tiempo de hospitalización de los pacientes

Tabla 34. N° de PRM, medicamentos y días de hospitalización de cada paciente a quienes se les realizó SFT

Código de paciente	N° PRM	N° medicamentos prescritos	N° días de hospitalización
P01	14	18	22
P02	5	12	28
P03	4	9	19
P04	10	13	15
P05	8	12	16
P06	15	14	25
P07	8	12	18
P08	10	15	20
P09	11	16	17
P10	14	17	36
P11	13	15	18
P12	8	12	17
P13	8	12	25
P14	16	14	30
P15	13	15	24
P16	6	12	10
P17	11	13	20
P18	11	13	20
P19	11	15	24
P20	6	12	14
P21	12	16	23
P22	11	14	20
P23	10	13	15
P24	8	12	12
P25	12	15	22
P26	9	15	15
P27	15	15	30
P28	11	14	16
P29	10	13	24
P30	6	11	10
P31	9	14	11
P32	3	13	8
P33	3	9	15
P34	8	11	21
P35	9	13	21
P36	13	16	15
P37	7	12	8

Fuente: Elaboración propia

Se encontró una relación estadísticamente significativa (sig. 0,000) entre el número de PRM y el número de medicamentos prescritos. Además, también se halló una relación estadísticamente significativa (sig. 0,000) entre el número de PRM y el tiempo de hospitalización de los pacientes.

Tabla 35. Correlación entre el N° de PRM, medicamentos y días de hospitalización: Análisis estadístico

	N° PRM	N° medicamentos prescritos	N° días de hospitalización
Correlación de Pearson	1	,784**	,596**
N° PRM Sig. (bilateral)		,000	,000
N	37	37	37

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Fuente: Elaboración propia

4.2.5 PRM (reales/ potenciales) resueltos y prevenidos

Del total de PRM identificados (reales y potenciales) el 72,3% se resolvieron, mientras que el 17,6% se previnieron.

Tabla 36. Distribución de PRM (reales y potenciales) resueltos y prevenidos

PRM resueltos	PRM prevenidos	Total
n (%)	n (%)	n (%)
259 (72,3)	63 (17,6)	322 (89,9)

*Número total de PRM: 358

Fuente: Elaboración propia

4.3 Identificación y clasificación de las RAMs

4.3.1 Identificación de las RAMs

Durante el seguimiento farmacoterapéutico a los 37 pacientes que participaron en el estudio se identificaron en total 262 reacciones adversas, de las cuales el 40% (104) fueron a nivel del sistema linfático y hematológico, el 26% (67) a nivel del sistema gastrointestinal y en menor porcentaje a nivel de otros órganos y sistemas.

Tabla 37. Distribución de las RAMs de acuerdo a los órganos y sistemas afectados (n=262)

Órganos y sistemas afectados por la RAM	Frecuencia	Porcentaje %
Sistema linfático y hematológico	104	40
Sistema gastrointestinal	67	26
Nivel hepático	24	9
Nivel de nutrición y metabolismo	20	8
Sistema nervioso	19	7
Nivel piel y tejido subcutáneo	17	6
Otros órganos y sistemas	11	4
Total	262	100

Fuente: Elaboración propia

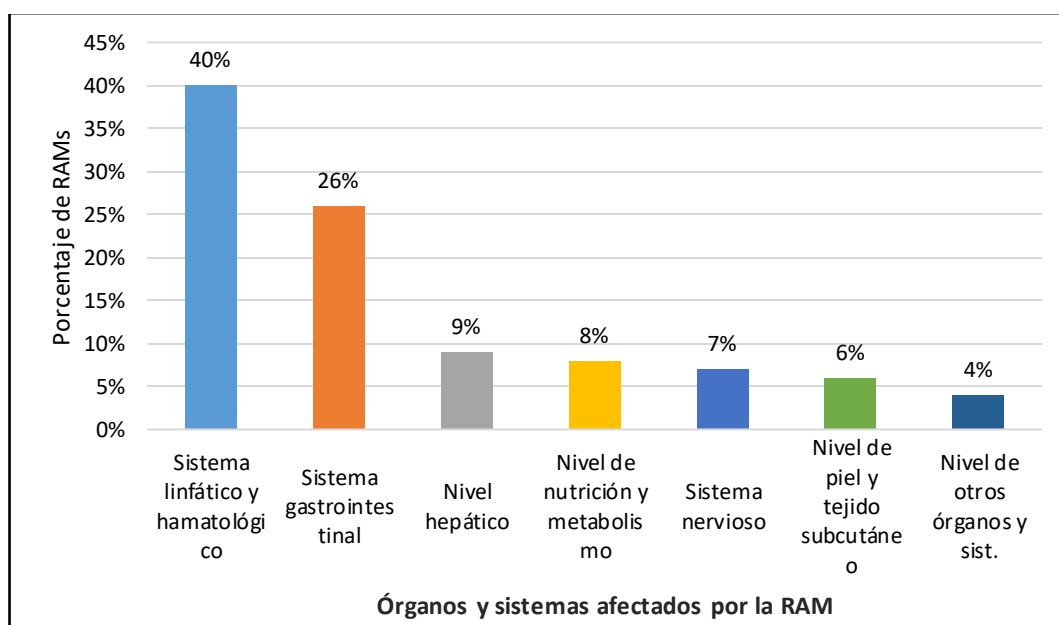


Figura 11. Distribución de RAMs según los órganos y sistemas afectados

*RAMs evaluadas de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

Fuente: Elaboración propia

Dentro de las reacciones adversas identificadas las más frecuentes fueron: la disminución de los glóbulos blancos reportado en 31 (84%) pacientes, disminución del recuento de plaquetas reportado en 25 (68%), náuseas reportado en 18 (49%), anemia y neutropenia febril reportados en 17 (46%) y constipación e incremento de ALT reportados en 15 (41%) pacientes.

Tabla 38. Distribución de reacciones adversas a medicamentos

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia	Porcentaje % (n=37)
RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico	Disminución del recuento de glóbulos blancos	31	84
	Disminución del recuento de plaquetas	25	68
	Anemia	17	46
	Neutropenia febril	17	46
	Disminución del recuento de neutrófilos	14	38
RAMs a nivel del sistema gastrointestinal	Náuseas	18	49
	Constipación	15	41
	Mucositis oral	9	24
	Vómitos	9	24
	Dolor abdominal	7	19
	Diarrea	6	16
	Dispepsia	3	8
RAMs a nivel hepático	Incremento de ALT	15	41
	Incremento de AST	8	22
	Incremento de la bilirrubina total	1	3
RAMs a nivel de nutrición y metabolismo	Hiperglicemia	11	30
	Hipoalbuminemia	6	16
	Hiperuricemia	1	3
	Hipocalcemia	1	3
	Hipocalemia	1	3
RAMs a nivel del sistema nervioso	Dolor de cabeza	10	27
	Parestesia	8	22
	Debilidad de músculos faciales	1	3
RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo	Alopecia	11	30
	Foliculitis	4	11
	Reacción alérgica	2	5
RAMs a nivel de otros órganos y sistemas	Mialgia	4	11
	Taquicardia sinusal	3	8
	Dolor de huesos	2	5
	Artralgia	1	3
	Injuria renal aguda	1	3
	Total	262	

Fuente: Elaboración propia

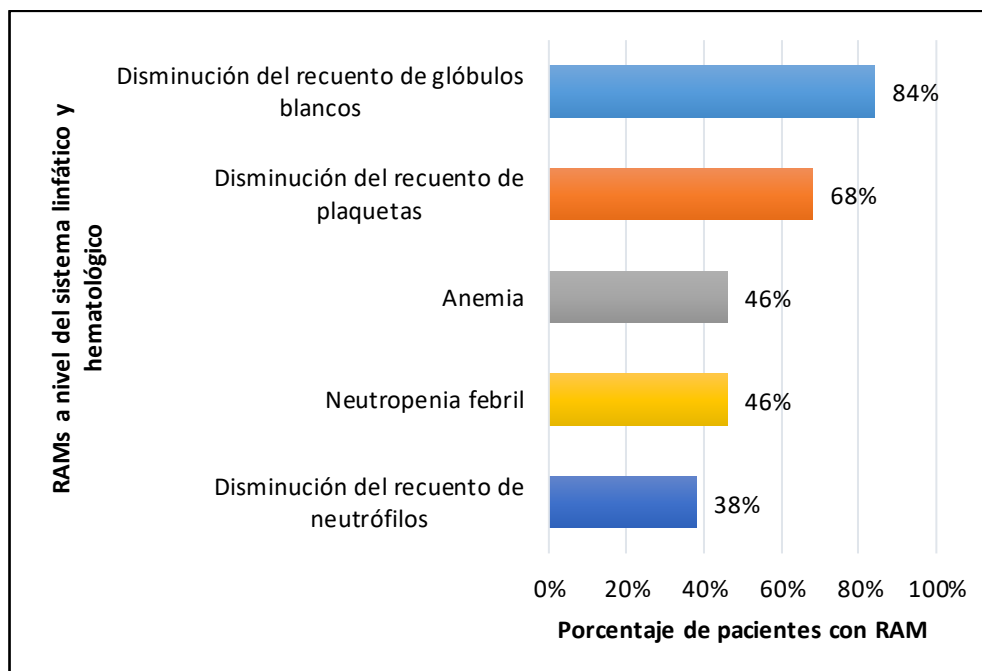


Figura 12. Distribución de las RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico (n=37)

Fuente: Elaboración propia

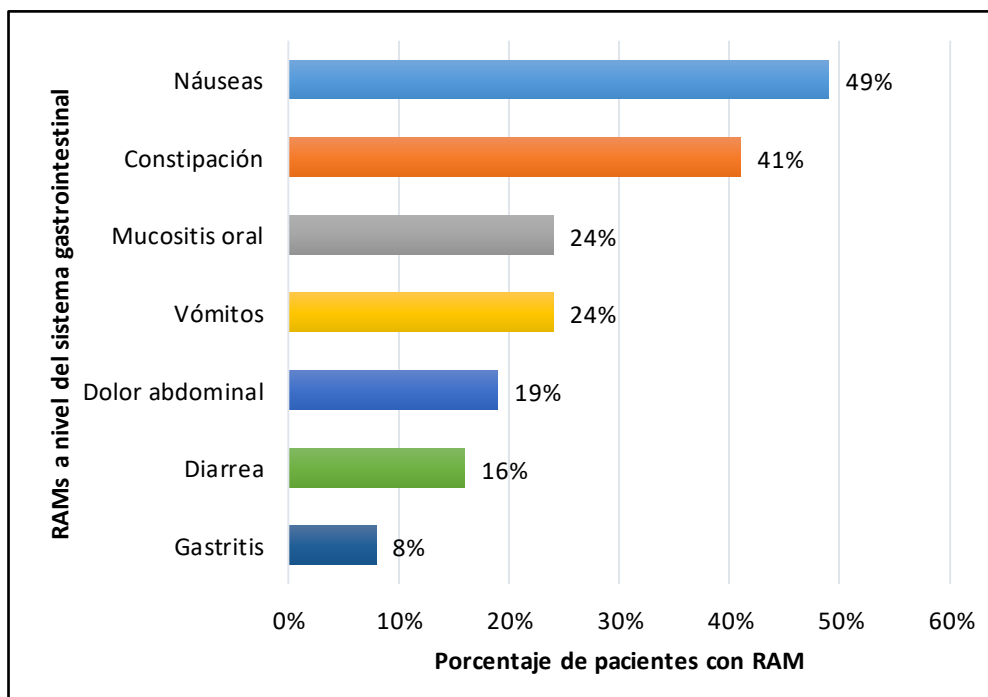


Figura 13. Distribución de las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal (n=37)

Fuente: Elaboración propia

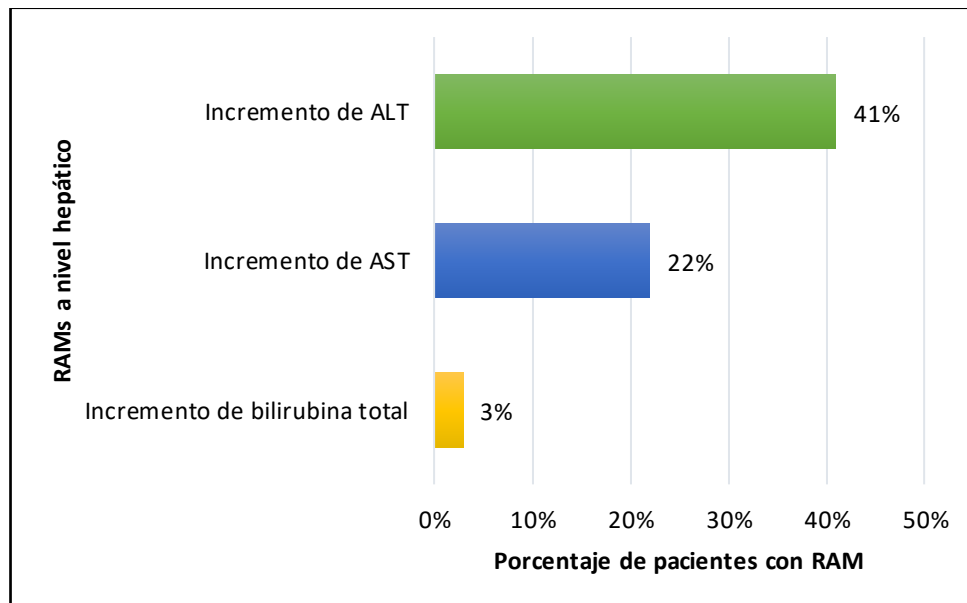


Figura 14. Distribución de las RAMs a nivel hepático (n=37)

Fuente: Elaboración propia

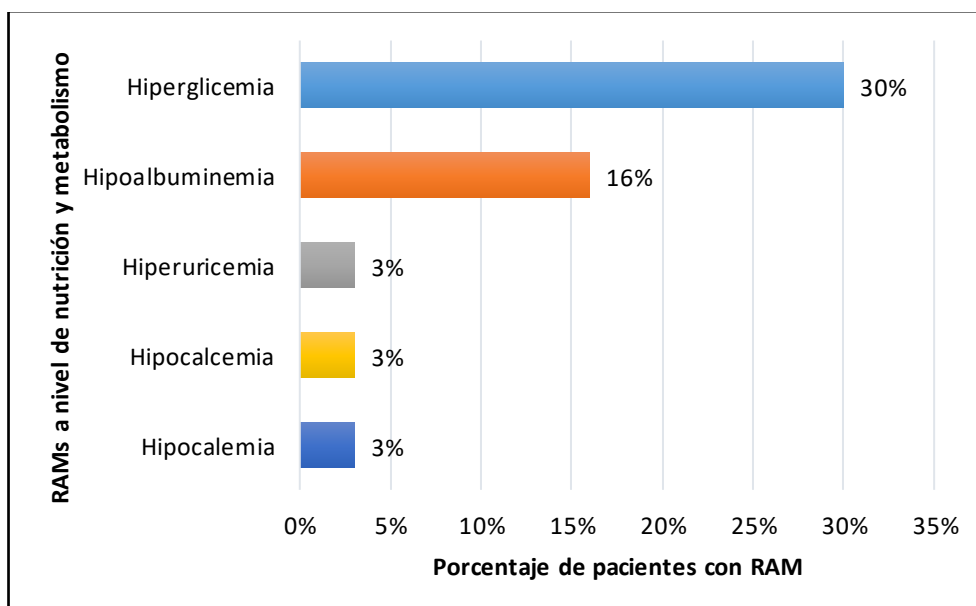


Figura 15. Distribución de las RAMs a nivel de nutrición y metabolismo (n=37)

Fuente: Elaboración propia

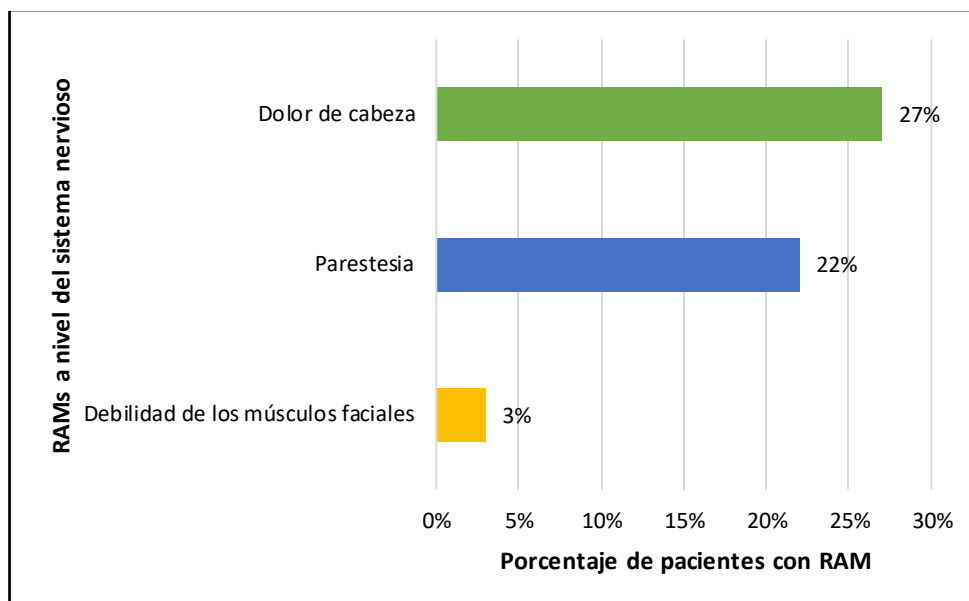


Figura 16. Distribución de las RAMs a nivel del sistema nervioso (n=37)

Fuente: Elaboración propia

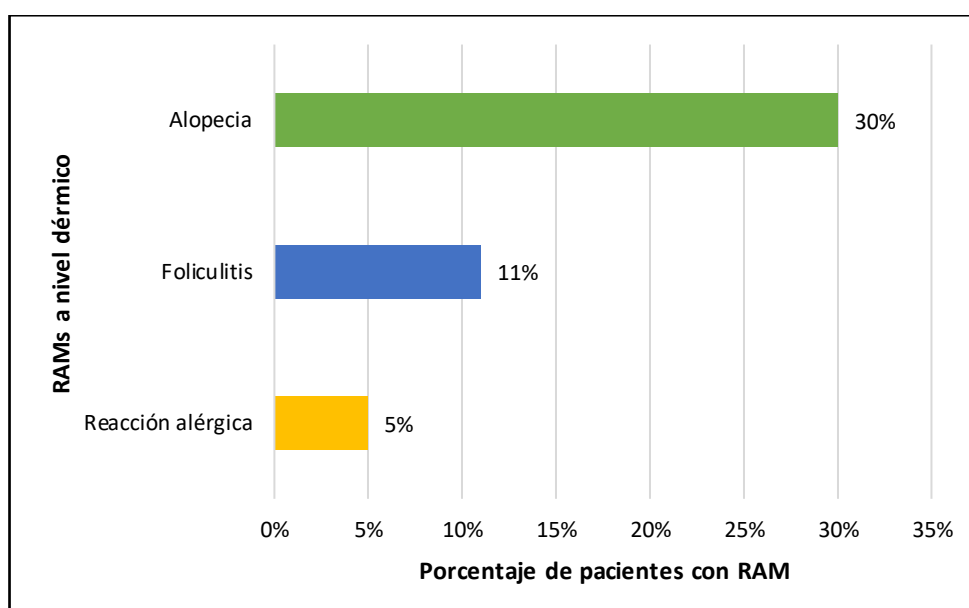


Figura 17. Distribución de las RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo (n=37)

Fuente: Elaboración propia

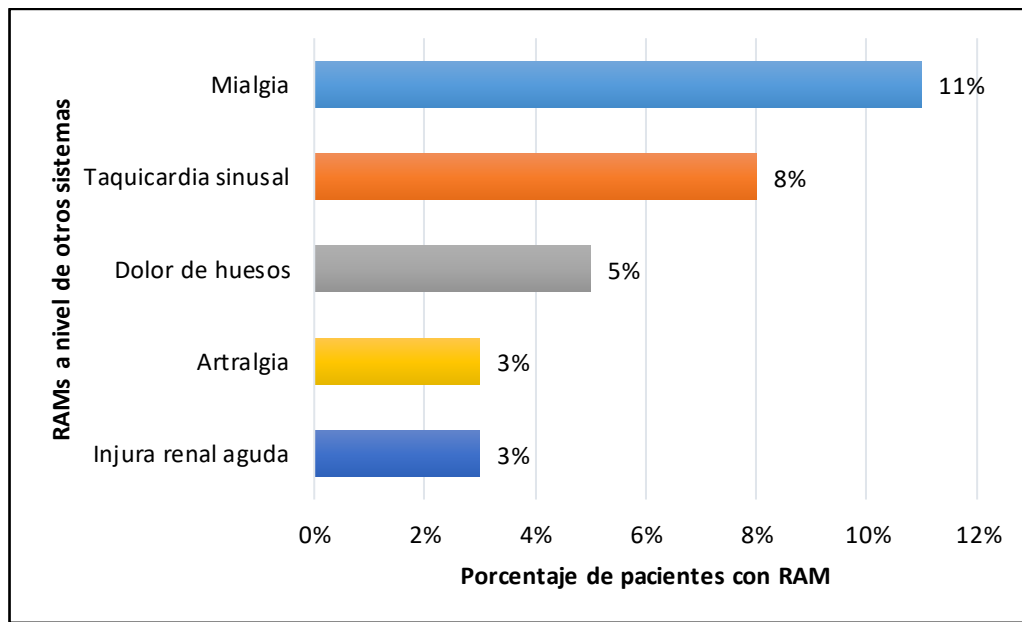


Figura 18. Distribución de las RAMs a nivel de otros órganos y sistemas (n=37)

Fuente: Elaboración propia

4.3.2 Clasificación de las RAMs por órganos y sistemas según su gravedad.

A. RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico

De los 37 pacientes que participaron en el estudio, 31 (84%) presentaron disminución del recuento de glóbulos blancos, de los cuales 15 (40%) fueron de grado 4. Además, el 68% (25) de pacientes presentaron disminución del recuento de plaquetas, de los cuales el 32% (12) fueron de grado 3. Mientras que la anemia y la neutropenia febril se presentaron en el 46% (17) de pacientes, de los cuales el 24% (9) fueron de grado 3 respecto a la anemia y el 41% (15) de grado 3 respecto a la neutropenia febril.

Tabla 39. Distribución de las RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico de acuerdo a la gravedad

RAMs	Grado de las RAMs					Pacientes con RAM
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Disminución del recuento de glóbulos blancos	1 (3%)	4 (11%)	11 (30%)	15 (40%)	0	31 (84%)
Disminución del recuento de plaquetas	1 (3%)	4 (11%)	12 (32%)	8 (22%)	0	25 (68%)
Anemia	1 (3%)	4 (11%)	9 (24%)	3 (8%)	0	17 (46%)
Neutropenia febril	0	0	15 (41%)	2 (5%)	0	17 (46%)
Disminución del recuento de neutrófilos	0	2 (5%)	8 (22%)	4 (11%)	0	14 (38%)

Fuente: Elaboración propia

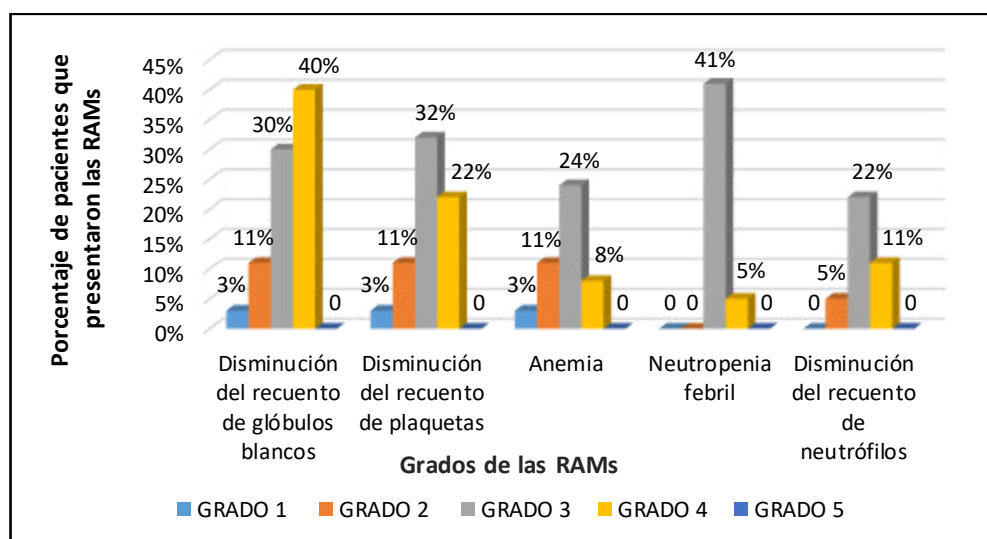


Figura 19. Distribución de las RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico según la gravedad (n=37)

*Grados evaluados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

B. RAMs a nivel del sistema gastrointestinal

Dentro de los 37 pacientes estudiados, el 49% (18) presentaron náuseas, de los cuales el 35% (13) fueron de grado 1. Mientras que 15 (41%) pacientes presentaron constipación, de los cuales 8 (22%) fueron de grado 2. Además, 9 (24%) pacientes presentaron mucositis oral siendo 6 (16%) de grado 2.

Tabla 40. Distribución de las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal de acuerdo a la gravedad

RAMs	Grado de las RAMs					Pacientes con RAM
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Náuseas	13 (35%)	5 (14%)	0	0	0	18 (49%)
Constipación	7 (19%)	8 (22%)	0	0	0	15 (41%)
Mucositis oral	3 (8%)	6 (16%)	0	0	0	9 (24%)
Vómitos	4 (11%)	5 (13%)	0	0	0	9 (24%)
Dolor abdominal	3 (8%)	4 (11%)	0	0	0	7 (19%)
Diarrea	5 (13%)	1 (3%)	0	0	0	6 (16%)
Dispepsia	0	3 (8%)	0	0	0	3 (8%)

Fuente: Elaboración propia

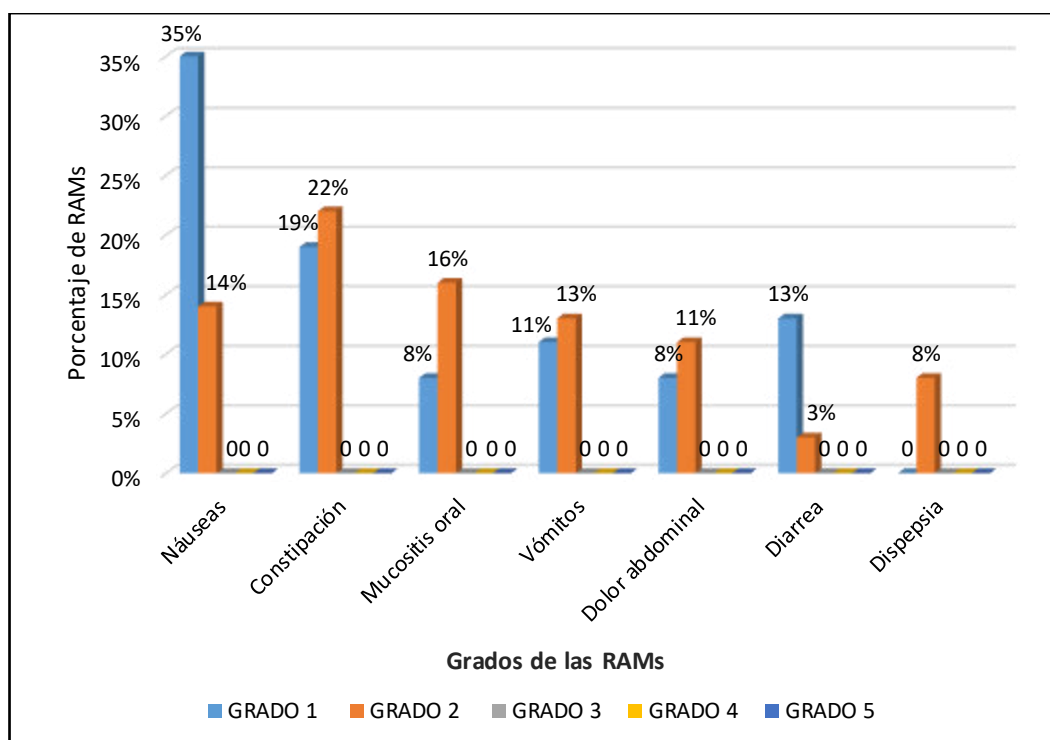


Figura 20. Distribución de las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal según la gravedad (n= 37)

*Grados evaluados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

C. RAMs a nivel hepático

De los 37 pacientes que participaron en el estudio 15 (41%) presentaron incremento de la ALT, de los cuales 11 (30%) fueron de grado 1. Mientras que 8 (22%) pacientes presentaron incremento de AST, de los cuales 4 (11%) fueron de grado 1. Además, un paciente presentó incremento de la bilirrubina total de grado 1.

Tabla 41. Distribución de RAMs a nivel hepático de acuerdo a la gravedad

RAMs	Grado de las RAMs					Pacientes con RAM
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Incremento de ALT	11 (30%)	2 (5%)	1 (3%)	1 (3%)	0	15 (41%)
Incremento de AST	4 (11%)	3 (8%)	0	1 (3%)	0	8 (22%)
Incremento de la bilirrubina total	1 (3%)	0	0	0	0	1 (3%)

Fuente: Elaboración propia

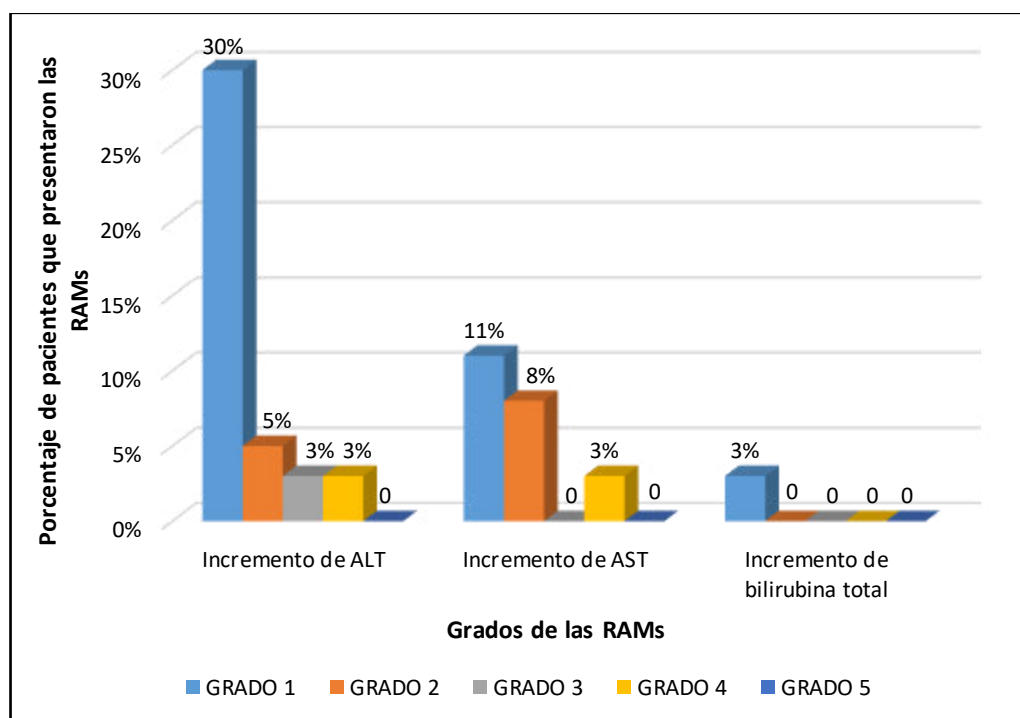


Figura 21. Distribución de las RAMs a nivel hepático según la gravedad (n=37)

*Grados evaluados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

D. RAMs a nivel de nutrición y metabolismo.

Del total de pacientes a quienes se les realizó SFT, 15 (30%) presentaron hiperglicemia siendo todos de grado 1. Mientras que 6 (16%) pacientes presentaron hipoalbuminemia, de los cuales 5 (13%) fueron de grado 2. Además, solo un paciente presentó hiperuricemia de grado 1, otro paciente presentó hipocalcemia de grado 2 y otro presentó hipocalcemia de grado 2.

Tabla 42. Distribución de las RAMs a nivel de nutrición y metabolismo de acuerdo a la gravedad

RAMs	Grado de las RAMs					Pacientes con RAM
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Hiperglicemia	15 (41%)	0	0	0	0	15 (41%)
Hipoalbuminemia	1 (3%)	5 (13%)	0	0	0	6 (16%)
Hiperuricemia	1 (3%)	0	0	0	0	1 (3%)
Hipocalcemia	0	1 (3%)	0	0	0	1 (3%)
Hipocalcemia	0	1 (3%)	0	0	0	1 (3%)

Fuente: Elaboración propia

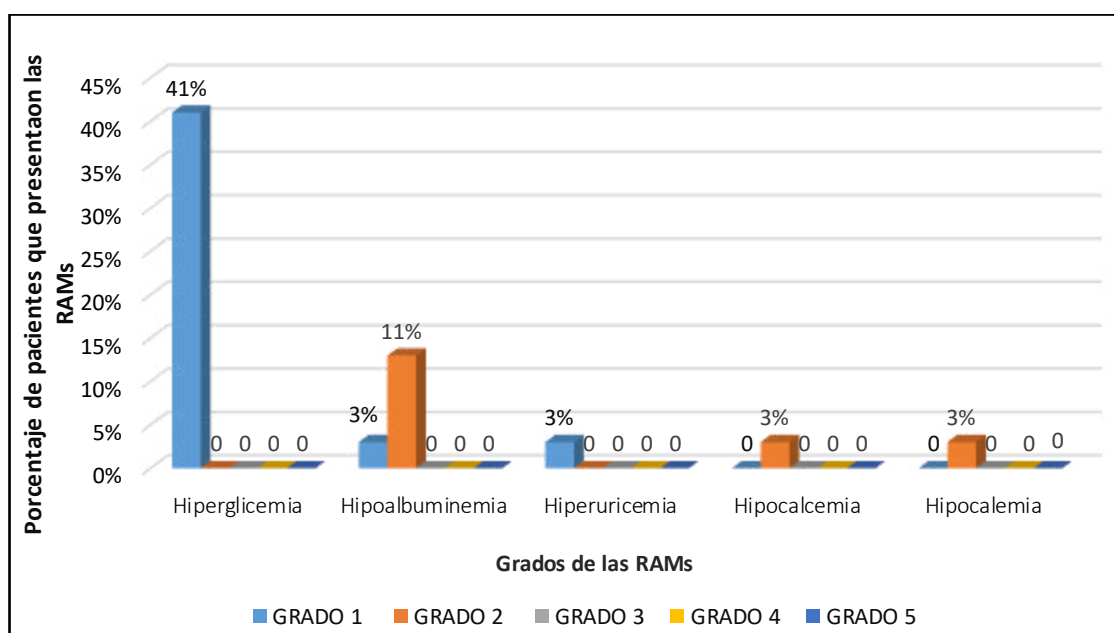


Figura 22. Distribución de las RAMs a nivel de nutrición y metabolismo según la gravedad (n=37)

*Grados evaluados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

E. RAMs a nivel del sistema nervioso.

Dentro de los 37 pacientes que participaron en el estudio, 10 (27%) presentaron dolor de cabeza, de los cuales 7 (19%) fueron de grado 2. Además, 8 (22%) pacientes presentaron parestesia, de los cuales 4 (11%) fueron de grado 2. Mientras que sólo un paciente presentó debilidad de músculos faciales de grado 2.

Tabla 43. Distribución de las RAMs a nivel del sistema nervioso de acuerdo a la gravedad

RAMs	Grado de las RAMs					Pacientes con RAM
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Dolor de cabeza	2 (5%)	7 (19%)	1 (3%)	0	0	10 (27%)
Parestesia	3 (8%)	5 (14%)	0	0	0	8 (22%)
Debilidad de los músculos faciales	0	1 (3%)	0	0	0	1 (3%)

Fuente: Elaboración propia

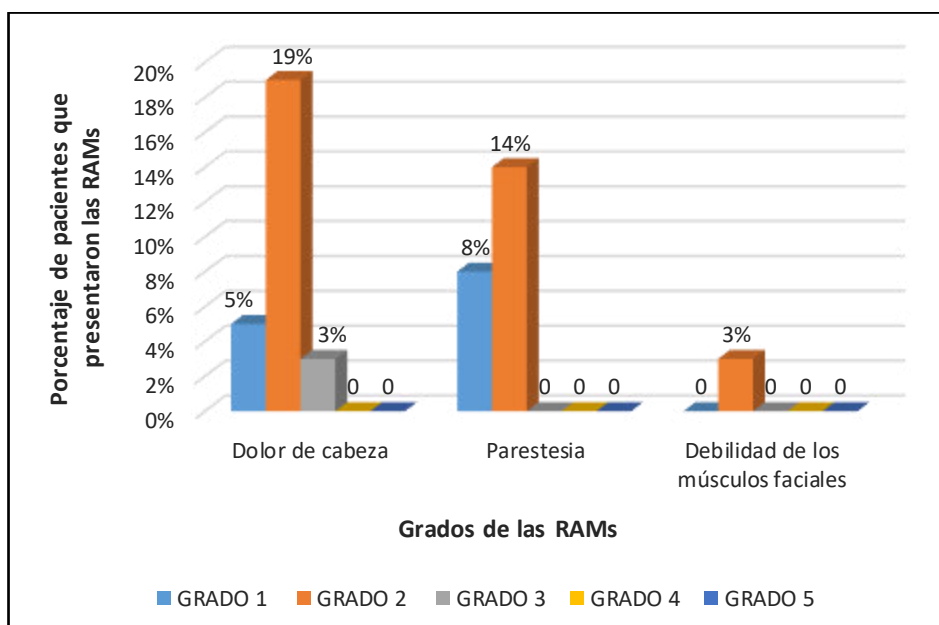


Figura 23. Distribución de las RAMs a nivel del sistema nervioso según la gravedad (n=37)

*Grados evaluados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

F. RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo

Dentro de las RAMs que se presentaron a nivel dérmico la más frecuente fue la alopecia, que se presentó en el 30% de los pacientes.

Tabla 44. Distribución de RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo de acuerdo a la gravedad

RAMs	Grado de las RAMs					Pacientes con RAM
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Alopecia	11 (30%)	0	0	0	0	11 (30%)
Foliculitis	0	4 (11%)	0	0	0	4 (11%)
Reacción alérgica	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0	0	2 (5%)

Fuente: Elaboración propia

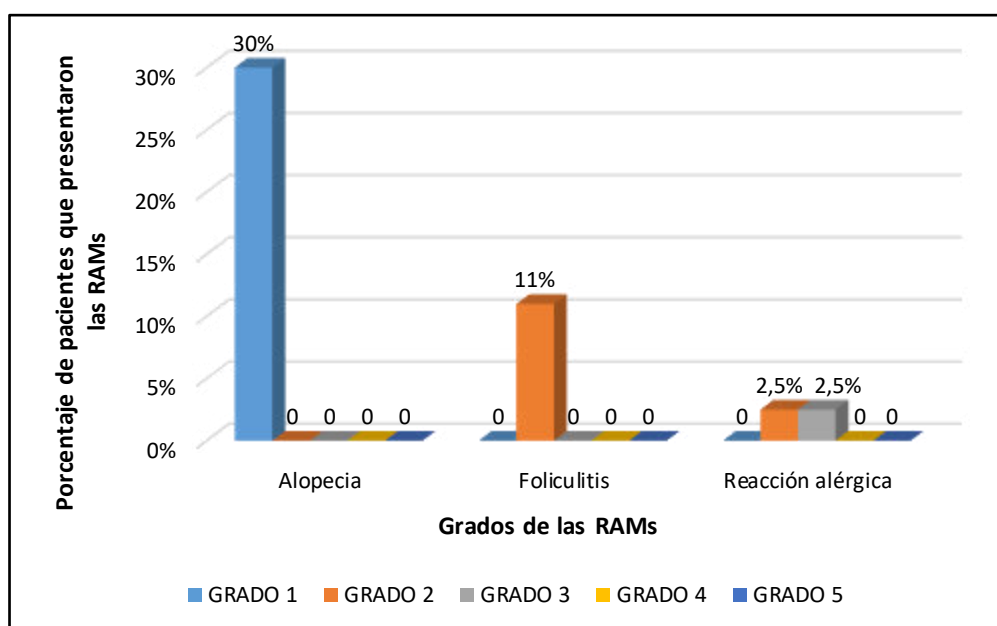


Figura 24. Distribución de las RAMs a nivel de piel y tejido subcutáneo según la gravedad (n=37)

*Grados evaluados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

G. RAMs a nivel de otros órganos y sistemas

De los 37 pacientes que participaron en el estudio 4 (11%) pacientes presentaron mialgia, de los cuales 3 (8%) fueron de grado 2. Mientras que 3 (8%) pacientes presentaron taquicardia sinusal siendo todos de grado 1.

Tabla 45. Distribución de las RAMs a nivel de otros órganos y sistemas de acuerdo a la gravedad

RAMs	Grado de las RAMs					Pacientes con RAM
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Mialgia	1 (3%)	3 (8%)	0	0	0	4 (11%)
Taquicardia sinusal	3 (8%)	0	0	0	0	3 (8%)
Dolor de huesos	2 (5%)	0	0	0	0	2 (5%)
Artralgia	1 (3%)	0	0	0	0	1 (3%)
Injuria renal aguda	1 (3%)	0	0	0	0	1 (3%)

Fuente: Elaboración propia

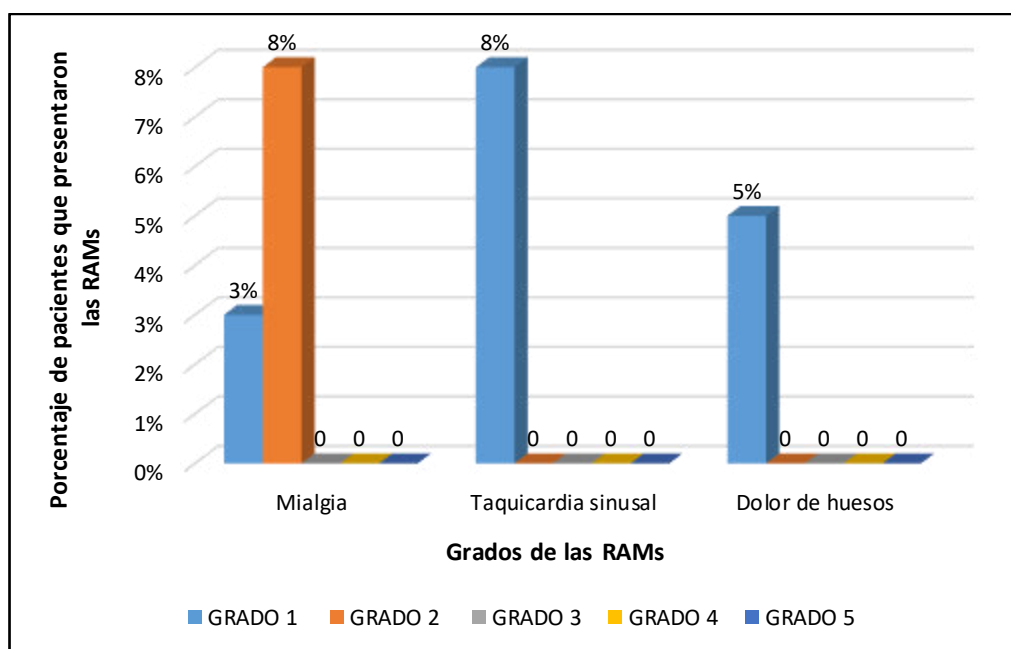


Figura 25. Distribución de las RAMs a nivel de otros órganos y sistemas según la gravedad (n=37)

*Grados evaluados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

4.3.3 Clasificación de las RAMs de acuerdo a su causalidad

De las 262 RAMs identificadas y evaluadas según el Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM, 184 (70%) fueron posibles, 65 (25%) probables y 12 (5%) definidas.

Tabla 46. Distribución de las RAMs de acuerdo al algoritmo de causalidad (n=249)

Algoritmo de causalidad de la RAM	Frecuencia	Porcentaje %
No clasificada	0	0
Improbable	0	0
Condicional	0	0
Posible	184	70
Probable	65	25
Definida	12	5
Total	262	100

Fuente: Elaboración propia

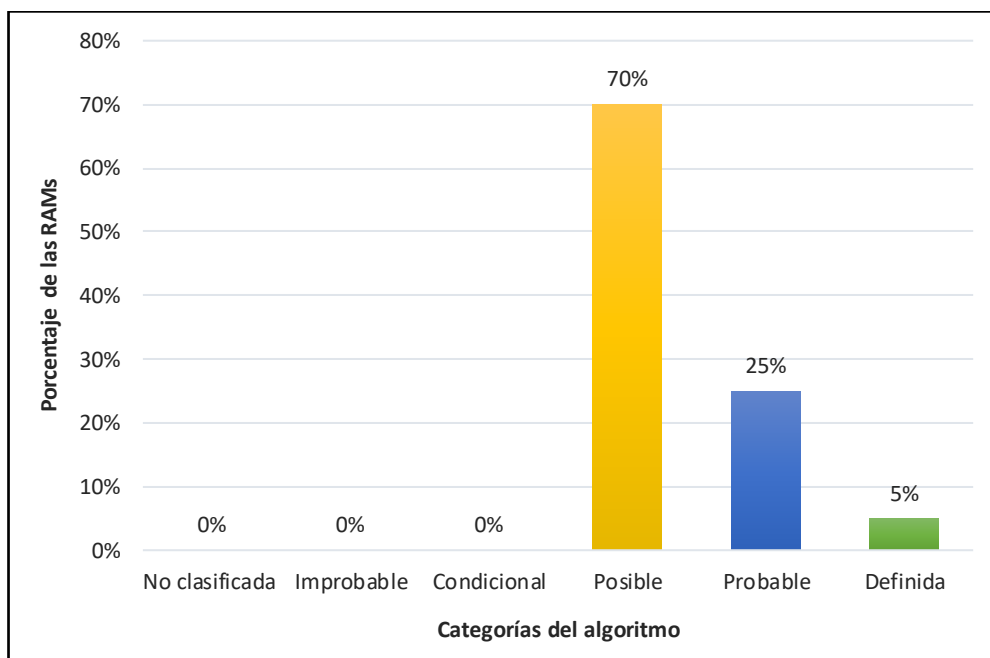


Figura 26. Distribución de las RAMs según el algoritmo de causalidad de las RAMs (n=262)

*Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de causalidad de una RAM.

4.4 Identificación y clasificación de las interacciones medicamentosas

Se identificaron en total 55 interacciones medicamentosas, siendo los medicamentos más frecuentemente relacionados con las interacciones medicamentosas: el metotrexato, que representó el 22% del total de IM; el alopurinol que representó en 20% y el fluconazol y ondansetrón, que representaron el 18% del total de interacciones medicamentosas cada uno.

Tabla 47. Distribución de las interacciones medicamentosas según su frecuencia

Potencial interacción medicamentosa	Frecuencia	Porcentaje % (n=55)
Metotrexato / omeprazol	6	11
Daunorubicina/ ondansetrón	4	7
Alopurinol / 6-mercaptopurina	4	7
Metotrexato/ penicilinas	3	5,5
Prednisona/ L-asparaginasa	3	5,5
Alopurinol/ ciclofosfamida	3	5,5
Ciclofosfamida/ ondansetrón	3	5,5
Alopurinol/ hidróxido de aluminio y magnesio	3	5,5
Gabapentina/ hidróxido de aluminio y magnesio	2	3,5
Metotrexato/ 6-mercaptopurina	2	3,5
Vincristina/ filgrastim	2	3,5
Fluconazol / vincristina	2	3,5
Fluconazol/ ondansetrón	2	3,5
Fluconazol/ prednisona	2	3,5
Fluconazol/ omeprazol	1	2
Fluconazol/ daunorubicina	1	2
Alprazolam/ omeprazol	1	2
Fluconazol/ metronidazol	1	2
Fluconazol/ voriconazol	1	2
Voriconazol/ ondansetrón	1	2
Enalapril/ alopurinol	1	2
Prednisona/ nifedipino	1	2
Clofarabina/ aciclovir	1	2
Metotrexato/ azitromicina	1	2
Azitromicina/ ondansetrón	1	2
Azitromicina/ granisetron	1	2
Imatinib/ dexametasona	1	2
Ciclofosfamida/ etopósido	1	2
Total	55	100

Fuente: Elaboración propia

Tabla 48. Distribución de las interacciones medicamentosas según el número de IM por paciente

	N	N° de pacientes		N° IM/ paciente
		Con IM (n)	Sin IM (n)	
Interacciones medicamentosas	55	32 (86)	5 (14)	1,7

Fuente: Elaboración propia

4.4.1 Clasificación de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su causalidad

De acuerdo a la evaluación de la causalidad de las interacciones medicamentosas, a través del Algoritmo de Horn, se identificó que 7 (13%) interacciones medicamentosas fueron probables, 39 (71%) fueron posibles y 9 (16%) fueron dudosas.

Tabla 49. Distribución de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su causalidad

Algoritmo de causalidad	Frecuencia	Porcentaje %
Altamente probable	0	0
Probable	7	13
Posible	39	71
Dudosa	9	16
Total	55	100

Fuente: Elaboración propia

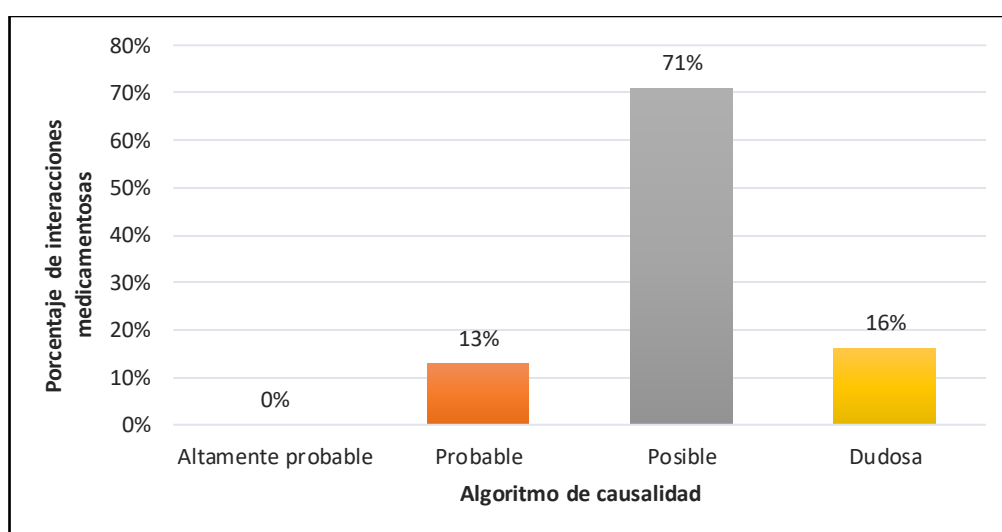


Figura 27. Distribución de interacciones medicamentosas según su causalidad

*Causalidad evaluada a través del Algoritmo de Horn.

4.4.2 Clasificación de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su relevancia clínica

Según la evaluación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas, se identificaron 3 (5%) de riesgo muy alto, 23 (42%) de riesgo alto, 25 (46%) de riesgo medio, 1 (2%) de riesgo bajo y 3 (5%) de riesgo no determinado.

Tabla 50. Distribución de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su relevancia clínica

Nivel de riesgo	Frecuencia	Porcentaje %
Nivel I/ riesgo muy alto	3	5
Nivel II/ riesgo alto	23	42
Nivel III/ riesgo medio	25	46
Nivel IV/ riesgo bajo	1	2
Riesgo no determinado	3	5
Total	55	100

Fuente: Elaboración propia

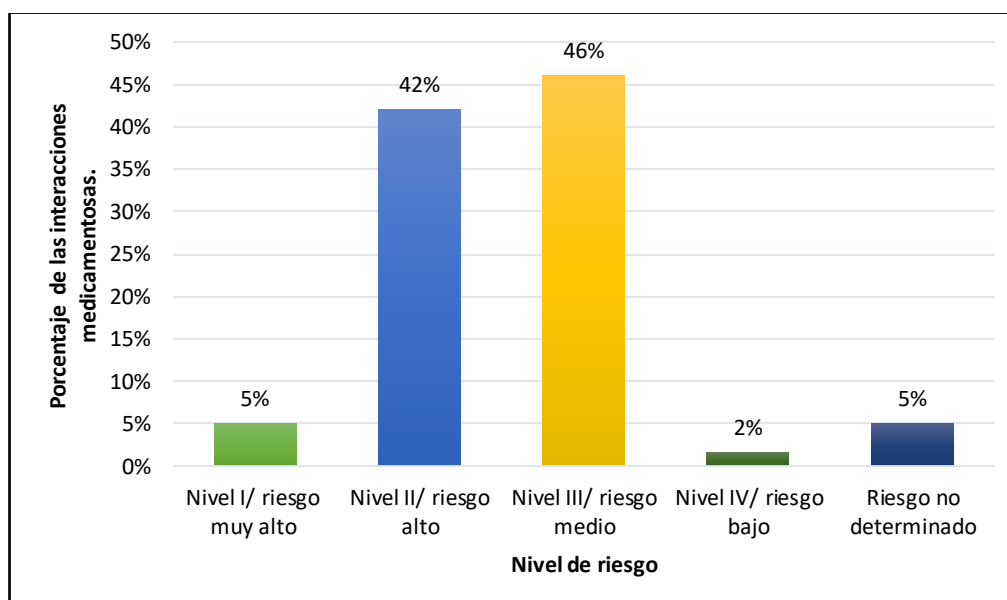


Figura 28. Distribución de las interacciones medicamentosas según su relevancia clínica

*Relevancia clínica evaluada de acuerdo a la clasificación de Amariles y de los editores de Drug Interaction Factus.

4.5 Análisis de las intervenciones farmacéuticas

Se realizaron en total 130 intervenciones farmacéuticas, de las cuales el 45,4% (59) fueron intervenciones sobre la educación del paciente, mientras que el 32,3% (42) fueron intervenciones sobre la cantidad del medicamento y el 22,3% fueron intervenciones sobre la estrategia farmacológica.

Tabla 51. Distribución de las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el SFT

Categoría	Intervención	Frecuencia	Porcentaje % (n=130)
Intervenir sobre la cantidad del medicamento	Modificar la dosis	15	12
	Modificar la dosificación	7	5
	Modificar la pauta de administración	20	15
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento	13	10
	Retirar un medicamento	6	5
	Sustituir un medicamento	10	8
Intervenir sobre la educación del paciente	Educar en el uso del medicamento	18	14
	Modificar aptitudes respecto al tratamiento	11	9
	Educar en medidas no farmacológicas	30	23
Total		130	100

Fuente: Elaboración propia

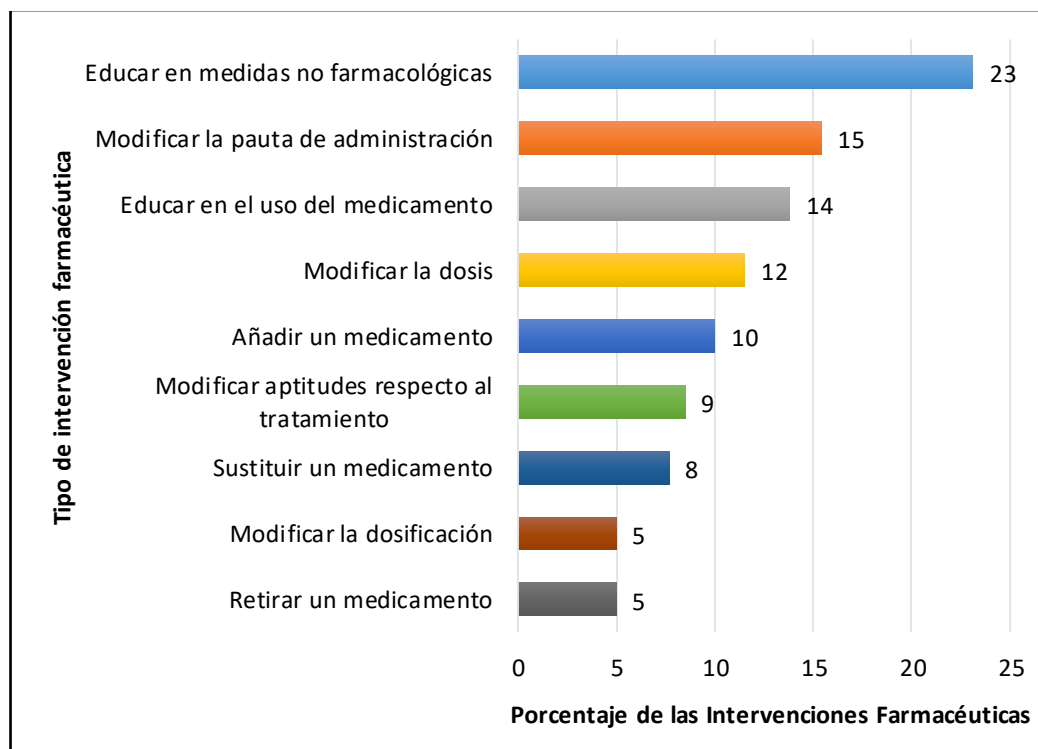


Figura 29. Distribución de las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el SFT

Del total de intervenciones farmacéuticas realizadas, el 75% fueron aceptadas.

Tabla 52. Distribución de la aceptación/ rechazo de las intervenciones farmacéuticas realizadas.

	Intervenciones farmacéuticas	Porcentaje (%)
Aceptadas	97	75
Rechazadas	33	25
Total	130	100

Fuente: Elaboración propia

V. DISCUSIÓN

Existen estudios en los cuales se realizó seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con leucemia linfoblástica aguda, como es el caso del estudio realizado por Figueroa Isvieta¹⁰ donde se encontró que el 94% de los PRM identificados fueron de seguridad, resultado parecido al encontrado en el presente estudio donde el 89,1% de los PRM identificados fueron de seguridad. Además, también existen estudios relacionados al SFT en pacientes oncológicos, dentro de ellos tenemos al estudio: “Evaluación de la integración del Químico Farmacéutico al equipo multidisciplinario de atención a pacientes oncológicos pediátricos hospitalizados en el servicio de pediatría de Hospital Clínico Regional Valdivia”¹², en el cual se identificó que el 69,3% de PRM identificados fueron de seguridad, siendo las RAMs más frecuentes a nivel del sistema hematológico, semejante al resultado encontrado en el presente estudio donde el 40% de las RAMs identificadas fueron a nivel del sistema linfático y hematológico.

Características de la muestra estudiada

El porcentaje de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda hospitalizados en el Servicio de Hematología del HNERM que participaron en este estudio; según el género, fue ligeramente mayor en la población masculina (51,4%) que en la femenina (48,6%) (Figura 3), lo cual coincide con los datos revelados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN); que indican que entre el año 2 000 y 2 016 del total de casos nuevos de Leucemia Linfóide registrados, el 53,9% (2 917 casos) se presentó en el sexo masculino y el 46,1% (2 495 casos) en el sexo femenino²⁰.

El mayor porcentaje de los pacientes que participaron en este estudio pertenecieron al grupo de edad entre 18 a 24 años (35,1%), a éste le siguió el grupo de 55 a 61 años (16,2%), y en menor porcentaje los grupos entre 25 y 54 años (Figura 4), lo cual coincide con la literatura, ya que según la Sociedad Americana de Oncología Clínica²² (ASCO) en personas hasta los 20 años, el tipo de leucemia más común es la LLA y representa el 74% de todas las leucemias diagnosticadas en este grupo de edad, sin embargo; el riesgo de padecer LLA

es mayor en niños menores de 5 años de edad, pero este riesgo vuelve a elevarse después de los 50 años¹⁶.

El tratamiento de los pacientes con LLA dependió del estadio de la enfermedad y del grupo de riesgo al que pertenecieron los pacientes; siendo la fase de tratamiento con mayor porcentaje la fase de consolidación con 57%, seguida de la fase de inducción con 24% (Figura 6); lo cual se acerca al resultado obtenido en el estudio realizado por Gonzales Vilma¹⁰, donde el 48% de los pacientes que participaron en ese estudio recibieron tratamiento de consolidación y el 35% tratamiento de inducción, esta similitud podría relacionarse a que la fase de consolidación comprende varios ciclos continuos siendo más larga que la fase de inducción.

Identificación y clasificación de los PRM

Todos los pacientes que participaron en este estudio presentaron por lo menos 3 PRM (2 reales y 1 potencial); identificándose en total 358 PRM. Además, el 56,7% de pacientes presentaron entre 3 y 10 PRM, mientras que el 43,3% presentaron entre 11 y 16 PRM (Tabla 30); obteniéndose un promedio de 9,6 PRM/paciente (Tabla 27), lo cual es superior al resultado obtenido en un estudio realizado por Lagos X¹², quien encontró que el 60,5% de los pacientes presentaron entre 1 y 4 PRM, mientras que el 39,6% presentaron más de 5 PRM obteniendo un promedio de 4,9 PRM/paciente ($\pm 3,7$), esto podría estar relacionado con las diferencias en las características de la muestra estudiada, ya que los pacientes que participaron en ese estudio tuvieron distintos diagnósticos (60% LLA y los demás otros diagnósticos); por ello, recibieron distintos tratamientos y además fueron pacientes pediátricos (desde 23 días de nacido hasta < 15 años).

La elevada tasa de PRM por paciente encontrada en este estudio, se relaciona con la alta frecuencia de reacciones adversas en pacientes con tratamiento antineoplásico^{10,51}, debido a la alta toxicidad de estos medicamentos, lo cual conlleva a que los pacientes estén expuestos a presentar mayor número de PRM.

Del total de PRM identificados; la mayor proporción fueron PRM de seguridad (89,1%) (Tabla 31), siendo los más frecuentes las reacciones

adversas a medicamentos, lo que podría relacionarse al uso de medicamentos citotóxicos (antineoplásicos), lo cual también se observó en el estudio realizado por Figueroa Isvieta⁹, donde el 94% del total de PRM identificados fueron de seguridad.

El segundo lugar en proporción fueron los PRM de necesidad (6,1%) (Tabla 31); esto debido a que 5 pacientes no manifestaron los problemas de salud que los aquejaban durante la visita médica; en otros cinco casos existió una omisión en la prescripción médica, es decir, al momento de prescribir se obvia incluir un medicamento que es necesario para tratar un problema de salud del paciente y en tres casos no se realizó una indicación de un medicamento para tratar un problema de salud que presentaron los pacientes. Un resultado diferente se encontró en el estudio realizado por Figueroa Isvieta⁹, donde no se identificaron PRM de necesidad; esta diferencia podría relacionarse al diferente equipo de salud encargado de los pacientes. Por lo tanto, es recomendable que los profesionales de la salud trabajemos en equipo para prevenir y tratar este tipo de PRM.

El estudio realizado por Figueroa Isvieta⁹, identificó en menor proporción los PRM de efectividad (6%); lo cual se asemeja al resultado obtenido en este estudio, donde el 4,8% de los PRM identificados fueron de efectividad (Tabla 31), los cuales se produjeron debido a interacciones medicamentosas (13 casos) y falla al tratamiento antineoplásico (4 casos), que se evaluó mediante el recuento de blastos en la médula ósea y sangre periférica. Siendo una posible causa de falla al tratamiento, la resistencia de las células neoplásicas^{52,53}, que puede ser producido por factores intracelulares y extracelulares; dentro de los primeros tenemos: los mecanismos que disminuyen la concentración del fármaco a nivel de su diana molecular, que puede producirse por expulsión de la membrana celular, secuestro en vesículas citoplasmáticas, variaciones en el transporte entre el núcleo y el citoplasma (mediadas por proteínas capaces de transportar sustancias a través de la membrana citoplasmática contra una gradiente de concentración, por ejemplo la glicoproteína-P que actúa sobre varios sustratos dentro de ellos se encuentran la doxorrubicina y el etopósido) o por alteración del metabolismo intracelular del fármaco (mediada por algunas proteínas como la proteína MRP1, que tiene la capacidad de transportar y eliminar fármacos

conjugados con glutatión como las antraciclinas, metotrexate y alcaloides de la vinca); las propias alteraciones de la diana molecular, por ejemplo, la variación molecular en la glicoproteína-P o en la topoisomerasa II (diana de las antraciclinas) y aquellos que evitan la muerte celular, debido al aumento de la capacidad de reparación del ADN de la célula leucémica (mediada por la inducción de las enzimas reparadoras del daño al ADN) o la inhibición de la muerte programada (mediada por un aumento en la expresión de los “genes de supervivencia” o inhibición de los “genes de muerte”). Mientras, dentro de los factores extracelulares tenemos a los que pueden alterar la concentración extracelular del fármaco, como son la inactivación metabólica (relacionada con el polimorfismo de las enzimas involucradas en el metabolismo de las toxinas)^{52,54}, la dificultad de acceder al tejido diana, la presencia de tejido intersticial tumoral y la administración de una dosis insuficiente; sin embargo, la última posible causa podría excluirse ya que en los cuatro casos se emplearon dosis individualizadas indicadas en los protocolos terapéuticos.

La Organización Mundial de la Salud, define la polifarmacia, como el uso concomitante de más de tres fármacos, clasificándose como menor cuando se consume de dos a cuatro fármacos y mayor cuando se consume más de cinco⁵⁵. La polifarmacia se ha asociado como un factor que puede originar la presencia de PRM^{42,56,57} debido a que produce una mayor predisposición de interacciones medicamentosas y reacciones adversas⁵⁶. Lo cual se corroboró en este estudio (Tabla 35), donde se halló una relación estadísticamente significativa (Sig. bilateral = 0.000), entre el número de PRM y el número de medicamentos prescritos en los pacientes; es decir, a mayor número de medicamentos prescritos existe mayor número de PRM identificados. Asimismo, también se encontró una relación estadísticamente significativa (Sig. bilateral = 0.000), entre el número de días de hospitalización y el número de PRM; es decir a mayor tiempo de estancia hospitalaria mayor es el número de PRM identificados.

En el presente estudio, el 72,3% de PRM identificados se resolvieron y el 17,6% se previnieron (Tabla 36); sin embargo, el 10,1% (36) de PRM no se llegaron a resolver, ya que a 12 PRM identificados no se les realizó seguimiento debido a que los tres pacientes que los presentaron fueron transferidos a otro servicio (UCI), por complicaciones producidas por la neutropenia (shock séptico),

mientras que los 24 PRM restantes mejoraron; sin embargo, no se resolvieron completamente al momento del alta.

Identificación y clasificación de reacciones adversas (RAMs)

Los medicamentos antineoplásicos tienen baja especificidad, es decir no diferencian entre las células normales y las células cancerosas, por ello causan una serie de efectos adversos.

Las reacciones adversas identificadas en la mayoría de los pacientes fueron las que se presentaron a nivel del sistema linfático y hematológico que abarcaron el 40% del total de las RAMs; seguida de las que se presentaron a nivel del sistema gastrointestinal, que abarcaron el 26% del total de RAMs (Tabla 37); lo cual se aproxima a los resultados obtenidos en el estudio realizado por Ortiz Astrid y col¹¹, donde se encontró que la toxicidad hematológica fue la que presentó mayor prevalencia con un 48%, seguida de la toxicidad gastrointestinal con un 26%. Asimismo, en el estudio realizado por Lagos X¹², el 48,1% de las RAMs identificadas fueron a nivel del sistema hematológico, seguida por las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal (30,5%). Sin embargo, el estudio realizado por Gonzales Vilma¹⁰, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron a nivel del sistema gastrointestinal (28,8%), seguida de las que se presentaron a nivel dermatológico (23,4%), esta diferencia podría relacionarse con los diferentes esquemas terapéuticos y dosis empleados en ese estudio.

Dentro de las RAMs a nivel del **sistema linfático y hematológico**, las más frecuentes fueron: la disminución del recuento de los glóbulos blancos (leucopenia) que se presentó en el 84% de los pacientes, de los cuales el 70% fueron de grado 3 y 4; seguida de la disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia) que se presentó en un 68% de los pacientes, de los cuales el 54% fueron de grado 3 y 4; la anemia y la neutropenia febril se presentaron en el 46% de los pacientes, de los cuales el 24% fueron de grado 3 respecto a la anemia y el 41% fueron de grado 3 respecto a la neutropenia febril; y la disminución del recuento de neutrófilos (neutropenia) que se presentó en el 38% de los pacientes, de los cuales el 33% fueron de grado 3 y 4 (Tabla 39). Un resultado parecido se encontró en el estudio realizado por Ortiz Astrid y col¹¹,

donde la neutropenia se presentó en el 42% de los pacientes, de los cuales el 22% fueron de grado 3 y 4; sin embargo, la linfopenia se presentó con mayor frecuencia (58%), seguida de la leucopenia que se presentó en el 45% de los pacientes, de los cuales el 30% fueron de grado 1 y 2; mientras que la anemia se presentó en el 24% de los pacientes, de los cuales el 18% fueron de grado 1 y 2 y la trombocitopenia se presentó en el 20% de los pacientes, de los cuales el 14% fueron de grado 2 y 3.

Otro estudio realizado por Córdoba María y col⁵⁸, reportó como eventos de toxicidad aguda de mayor frecuencia, la anemia que se presentó en el 64,5% de los pacientes, seguida de la trombocitopenia que se presentó en el 51,6% de los pacientes, de los cuales el 35,5% fueron leves y el 16,1% graves; mientras que la leucopenia se presentó en el 41,9%; asimismo, la neutropenia febril se presentó en el 25% de los pacientes. Estas diferencias en la frecuencia y grado de las RAMs a nivel hematológico se pueden relacionar con los distintos esquemas de quimioterapia, la dosis de los medicamentos y las características de los pacientes que participaron en dichos estudios. Por otro lado, el alto porcentaje de las RAMs a nivel del sistema linfático y hematológico se puede relacionar con el alto grado de toxicidad a nivel hematológico que presentan los medicamentos antineoplásicos, el cual se relaciona directamente con la dosis de los medicamentos⁵⁹.

Respecto a las RAMs a nivel gastrointestinal las más frecuentes fueron: las náuseas que se presentaron en el 49% de los pacientes, de los cuales el 35% fueron de grado 1; la constipación que se presentó en el 41% de los pacientes, de los cuales el 22% fueron de grado 2; la mucositis oral se presentó en moderada frecuencia en el 24% de los pacientes, de los cuales el 16% fueron de grado 2; en menor frecuencia se presentaron los vómitos en el 24% de los pacientes, de los cuales el 13% fueron de grado 2; mientras que el dolor abdominal, diarrea y gastritis se presentaron en menos del 20% de los pacientes (Tabla 40). Sin embargo, en el estudio realizado por Ortiz Astrid y col¹¹, la toxicidad gastrointestinal que se presentó con mayor frecuencia fue la estomatitis que se presentó en el 37% de los pacientes, de los cuales el 21% fueron de grado 1; seguida de los vómitos que se presentaron en el 36% de los pacientes, de los cuales el 21% fueron de grado 1; mientras la diarrea se

presentó en el 30% de los pacientes. Otro estudio realizado por Gonzales Vilma¹⁰, reportó que las náuseas y los vómitos se presentaron en el 100% de los pacientes, mientras que la diarrea se presentó en el 32% de los pacientes. Estas diferencias se pueden asociar a que en cada estudio mencionado se utilizaron esquemas de quimioterapia diferentes, además de dosis también diferentes y el grupo de pacientes que participaron en aquellos estudios también fueron de diferentes características.

Las RAMs a nivel hepático se presentaron con una frecuencia moderada, dentro de ellas tenemos al incremento de ALT la cual se presentó en el 32% de los pacientes, de los cuales el 22% fueron de grado 1; mientras que el incremento de AST se presentó en el 19% de los pacientes, de los cuales el 8% fueron de grado 1 y el 8% de grado 2; además un paciente presentó incremento de la bilirrubina total (Tabla 41). Sin embargo, en el estudio realizado por Ortiz Astrid y col¹¹, se identificó que el incremento de transaminasas (ALT y AST) se presentó sólo en el 8% de los pacientes, de los cuales el 5% fueron de grado 1. Esta diferencia en la frecuencia del incremento de las transaminasas (ALT y AST) se puede relacionar con la diferencia en la frecuencia del uso de medicamentos antineoplásicos que pueden producir daño hepático, ya que a menudo la hepatotoxicidad no es causada por el fármaco sino por uno de sus metabolitos que actúa como apteno induciendo el daño inmunológico⁶⁰. Dentro de los medicamentos que pueden causar daño hepático se encuentran: la asparaginasa, ciclofosfamida, imatinib, metotrexate, vincristina, citarabina, etopósido y mercaptopurina, siendo medicamentos empleados con mayor frecuencia en este estudio y además también se encuentran los corticoides que pueden lesionar los hepatocitos⁶¹. Por lo tanto, es recomendable monitorizar los niveles de transaminasas y bilirrubina, debido a que se recomienda un ajuste de dosis en varios de estos medicamentos antineoplásicos cuando existe una alteración de la función hepática⁶².

Dentro de las RAMs a nivel del sistema nervioso, se encontró con mayor frecuencia el dolor de cabeza que se presentó en el 22% de los pacientes, de los cuales el 14% fueron de grado 2; seguida de la parestesia que se presentó en el 16%, de los cuales el 11% fueron de grado 2; mientras que sólo un paciente (3%) presentó debilidad de los músculos faciales (Tabla 43). De igual manera, en el

estudio realizado por Gonzales Vilma¹⁰, se encontraron dentro de las RAMs más frecuentes a nivel del sistema nervioso la cefalea, que se presentó en el 16% de los pacientes y los calambres que se presentaron en el 23% de los pacientes. Es importante resaltar que estos síntomas neurológicos como el dolor de cabeza y parestesia pueden estar relacionados con la neuropatía inducida por quimioterapia, cuyo riesgo depende de la dosis administrada por ciclo, dosis acumulativa, esquema de tratamiento, duración de la infusión, administración de otros medicamentos, comorbilidades y antecedentes de neuropatías⁶³; por ello es recomendable monitorizar constantemente estos síntomas en pacientes que reciben quimioterapia, para detectarlos a tiempo, instaurar un tratamiento adecuado y prevenir una complicación.

Las RAMs a nivel dermatológico se presentaron en menor frecuencia, dentro de ellas se encontró la alopecia que se presentó en el 30% de los pacientes siendo todos de grado 1; mientras que la foliculitis se presentó en el 5% de los pacientes, siendo todos de grado 2; y la reacción alérgica (urticaria), se presentó en el 5% de los pacientes, de éstos el 2,5% fueron de grado 2 y el 2,5% restante de grado 3 (Tabla 44). Sin embargo, en el estudio realizado por Ortiz Astrid y col¹¹, se encontró que la alopecia se presentó en el 43% de los pacientes, de los cuales el 26% fueron de grado 1; mientras que la reacción de alergia se presentó en el 11% de los pacientes, de los cuales el 8% fueron de grado 1. Esta diferencia en la frecuencia y grado de la alopecia se puede relacionar con el riesgo de producir alopecia de los fármacos antineoplásicos empleados en las quimioterapias, siendo algunos fármacos que producen frecuentemente alopecia la doxorubicina, ifosfamida y bleomicina⁶⁴, los cuales fueron usados con mayor frecuencia en el estudio de Astrid y col, por otro lado; en el caso de la reacción alérgica, éstas no dependen de la acción farmacológica ni del perfil de toxicidad de los medicamentos, es decir son impredecibles y por lo tanto pueden afectar a cualquier paciente⁶⁵.

Respecto a las RAMs a nivel del sistema musculoesquelético, tenemos a la mialgia que se presentó en el 11% de los pacientes, de los cuales el 8% fueron de grado 2 y el dolor de huesos se presentó en el 5% de los pacientes, siendo todos de grado 1 (Tabla 45). En un estudio de revisión realizado por Rodríguez María y col⁶⁶, se encontró que en un estudio con una muestra de 108

pacientes tratados por LLA, el 51% de los pacientes manifestaron quejas musculoesqueléticas, mientras que en otro estudio en pacientes diagnosticados con LLA, el 62% de los participantes presentó dolor en las extremidades con predominio de rodillas, tobillos y codos. Como se puede observar, estos resultados son diferentes a los encontrados en el presente estudio, esto se puede deber a que en el estudio realizado por Rodríguez María y col, los pacientes fueron niños y adolescentes (60% en el rango de 6 a 10 años de edad), siendo esta población altamente expuesta a desarrollar una complicación de la quimioterapia a nivel del sistema musculoesquelético⁶⁶, además la leucemia linfoblástica aguda (enfermedad mieloproliferativa) en niños y adolescentes se presenta con mayor frecuencia con manifestaciones musculoesqueléticas que incluye artralgia y dolor de miembros inferiores^{23,66} que pueden confundirse con una RAM.

La mayoría de las RAMs (70%) analizadas de acuerdo a su causalidad fueron posibles (Tabla 46); lo cual también se observó en un estudio realizado por Cárcamo Lorelay⁶⁷, donde el 88% de las RAMs graves (grado 3 y 4) reportadas por 8 hospitales fueron posibles. Este alto porcentaje de RAMs posibles, se puede asociar a que los órganos y sistemas afectados por las RAMs pueden ser también afectados por la propia patología, en consecuencia, en la evaluación de la causalidad se obtiene un puntaje intermedio.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas pueden tener un gran impacto en el resultado del tratamiento en pacientes con cáncer. Estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir interacciones, debido a que son tratados con esquemas que contienen múltiples medicamentos antineoplásicos y que a menudo son coadministrados junto a esquemas antieméticos profilácticos y analgésicos como tratamiento paliativo.

En este estudio se identificaron 55 interacciones medicamentosas, las cuales se presentaron en el 86% (32) de los pacientes con un promedio de 1,7 IM/paciente (Tabla 48); siendo los medicamentos más frecuentemente relacionados con estas interacciones medicamentosas el metotrexate que representó el 22% del total de IM, seguido del alopurinol que representó el 20%

y el fluconazol y ondansetrón que representaron el 18% del total de interacciones medicamentosas cada uno (Tabla 47). Sin embargo, en un estudio realizado por Trevisan Danilo y col⁶⁸, se observó que las potenciales interacciones medicamentosas clínicamente significativas se presentaron con un promedio de 3,6 IM/ paciente; siendo los medicamentos más frecuentemente relacionados con las potenciales interacciones medicamentosas las fluoroquinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino) y el fluconazol ambos con 33,4% y la amitriptilina con 19%. Como se puede observar el promedio de IM/paciente fue mayor en el estudio realizado por Trevisan Danilo y col, esto se puede deber a que en dicho estudio el 52% de pacientes presentaron comorbilidades, además la edad promedio de dichos pacientes fue de 49,5 años; siendo ambos, factores de riesgo que favorecen la presencia de interacciones medicamentosas⁶⁹. Mientras que las diferencias respecto a la frecuencia de medicamentos relacionados con las potenciales interacciones medicamentosas se puede deber al estado de salud en que se encontraron los pacientes, ya que todos los pacientes incluidos en el estudio de Trevisan Danilo y col recibieron un trasplante de células hematopoyéticas, por lo cual estuvieron más expuestos a sufrir infecciones y por ello a recibir tratamiento antibiótico y antifúngico; además la edad promedio avanzada (49,5 años) se puede asociar con la alta frecuencia de las interacciones medicamentosas con antidepresivos (amitriptilina).

En otro estudio realizado por Fernández María de los Ángeles⁷⁰, se observó que dentro de los medicamentos involucrados en las interacciones medicamentosas potenciales con mayor frecuencia se encontraron los antifúngicos azólicos, antieméticos, inmunosupresores, antiulcerosos (IBP) entre otros. Dicho resultado difiere al encontrado en este estudio, lo cual se podría asociar a los distintos tratamientos empleados en ese estudio ya que algunos pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia, otros recibieron tratamiento de soporte y otros recibieron trasplante de células hematopoyéticas; mientras que en este estudio todos los pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia.

Las interacciones medicamentosas más frecuentes en este estudio fueron: la interacción entre metotrexato/ omeprazol (Tabla 47), cuyo efecto clínico es el incremento de la concentración sérica del metotrexato y con ello su toxicidad, producida probablemente por la inhibición del aclaramiento renal de

metotrexato, por inhibición de la bomba H⁺, K⁺ -ATPasa (mediada por el omeprazol), para prevenirla se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de metotrexato y los signos y síntomas de su toxicidad (mucositis, mialgia, etc)^{30,31,71,72} en pacientes que reciben ambos medicamentos. Otra interacción frecuente fue entre daunorubicina/ ondansetrón, cuyo efecto clínico es el incremento del riesgo de prolongar el intervalo QT, probablemente por efecto aditivo de toxicidad, por ello se recomienda monitorizar la función cardiaca del paciente mediante un electrocardiograma⁷¹.

Respecto a la relevancia clínica el 46% de las interacciones medicamentosas identificadas fueron de riesgo medio (moderado), el 42% de riesgo alto (grave), el 5% de riesgo muy alto (contraindicado), otro 5% de riesgo no determinado y el 2% de bajo riesgo (leve) (Tabla 50). Un resultado parecido se encontró en el estudio realizado por Fernández María de los Ángeles⁷⁰, donde el 53% de las potenciales interacciones medicamentosas fueron moderadas, el 40% graves, el 5% contraindicadas y el 2% fueron leves.

Intervenciones farmacéuticas

Se realizaron 130 intervenciones farmacéuticas, las cuales se analizaron según la clasificación de intervenciones farmacéuticas propuesta por Sabater y col⁴¹, obteniéndose que el 46% fueron intervenciones sobre la educación del paciente, que incluyó educación en el uso del medicamento, modificación de aptitudes respecto al tratamiento y educación en medidas no farmacológicas; el 32% fueron intervenciones sobre la cantidad del medicamento y el 23% de intervenciones fueron sobre la estrategia farmacológica (Tabla 51). Sin embargo, en el estudio realizado por Gonzales Vilma¹⁰ se observó que el 73% de las intervenciones farmacéuticas fueron sobre la educación al paciente, el 27% fueron intervenciones sobre la cantidad del medicamento, mientras que no se observó intervenciones sobre la estrategia farmacológica. Esta diferencia con respecto al porcentaje obtenido de las intervenciones sobre la educación al paciente, se puede relacionar a que los pacientes que participaron en el estudio realizado por Gonzales Vilma, fueron de la consulta externa (ambulatorios) por lo tanto, el médico no controla factores externos que puedan influir en el tratamiento (alimentación, estilo de vida, adherencia al tratamiento, entre otros), lo que requeriría que el paciente tenga más información y sea más consciente

de su enfermedad; mientras que en pacientes hospitalizados, como es el caso de este estudio, al existir un mayor control de determinados factores que puedan afectar el tratamiento como los anteriormente mencionados, el requerimiento de información sería menor.

De otro lado, es necesario precisar que como estrategia de prevención y solución de los PRM identificados (128), se monitorizó la función cardíaca (electrocardiograma), hepática (nivel de transaminasas séricas, bilirrubina), renal (concentración de úrea, creatinina), metabólica (niveles de glucosa), nerviosa y/o hematológica (nivel de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas) de los pacientes, la cual estuvo relacionada con la prevención y manejo de las RAMs. Tal como se menciona en un estudio realizado por Amariles Pedro y col⁷³, donde refieren que es necesario establecer medidas (determinación de parámetros o indicadores) para controlar la posible presencia de efectos adversos. Ya que para la valoración de la seguridad de un tratamiento farmacológico se requiere establecer y determinar posibles signos, susceptibles de ser observados o valorados, de síntomas descritos por los pacientes y de parámetros cuantitativos (pruebas de laboratorio), los cuales deben monitorizarse de forma continua durante el SFT⁷⁴. Sin embargo, en el estudio realizado por Salar Luis y col⁷⁴, incluye la monitorización dentro de las intervenciones farmacéuticas realizadas, donde el 3% de intervenciones farmacéuticas realizadas en ese estudio fueron monitorizar algún parámetro.

En el presente estudio el 75% de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptas; sin embargo, el 25% fueron rechazadas (Tabla 52). En el estudio realizado por Figueroa Isvieta⁹, el grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas fue de 81%, esta diferencia podría atribuirse a que la monitorización de signos y síntomas de toxicidad fue considerada como una intervención farmacéutica, mientras que en el presente estudio la monitorización no se consideró como una intervención farmacéutica.

VI. CONCLUSIONES

1. Se determinó los resultados del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en el Servicio de Hematología del HNERM durante octubre 2016-marzo 2017, identificándose 358 PRM (reales y potenciales).
2. Los PRM se clasificaron según los autores de Gestión de Casos Clínicos, donde se encontró que el 6,1% fueron de necesidad, el 4,8% de efectividad y el 89,1% de seguridad.
3. Las reacciones adversas más frecuentes agrupadas por órganos y sistemas fueron a nivel del sistema linfático y hematológico (40%), siendo las más frecuentes la disminución del recuento de glóbulos blancos, plaquetas, anemia y neutropenia febril. Seguidas de las RAMs a nivel del sistema gastrointestinal (26%), predominando las náuseas, constipación y mucositis oral.
4. En relación al análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas sobre los PRM, el 46% de éstas fueron sobre la educación al paciente, que incluyó: educar en el uso del medicamento, modificar aptitudes respecto al tratamiento y educar en medidas no farmacológicas. Mientras que el 32% fueron sobre la cantidad del medicamento, que incluyó: modificar la dosis, modificar la dosificación y modificar la pauta de administración.
5. Los fármacos más frecuentemente involucrados en las interacciones medicamentosas fueron el metotrexato (22%) siendo la interacción metotrexato/ omeprazol la más frecuente, cuyo efecto clínico es el incremento de la concentración sérica del metotrexato. Seguido del alopurinol (20%), siendo la interacción más frecuente alopurinol/ 6-mercaptopurina cuyo efecto clínico es el incremento de la biodisponibilidad de la 6-mercaptopurina.

VII. RECOMENDACIONES

- Promover el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados como una actividad activa y continua del profesional Químico Farmacéutico con la finalidad de detectar, prevenir y resolver los PRM.
- Promover un trabajo en equipo, continuo y comunicativo entre los profesionales de salud responsables de un servicio.
- Informar a los pacientes y sus familiares acerca de las reacciones adversas que podrían presentar los pacientes debido al tratamiento de quimioterapia que reciben, para un mejor manejo de éstas.
- Implementar en el formato de SFT en la sección de exámenes de laboratorio y pruebas diagnósticas, el recuento de blastos en médula ósea y sangre periférica, ya que es un parámetro fundamental para evaluar la efectividad del tratamiento antineoplásico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delgado G, Delgado D, Carreño M, Cortez W. Experiencias de una década de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes de la comunidad en una universidad pública. *Ciencia e Investigación*. 2012; 15(2): 61-65.
2. Comité de consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* [Internet]. 2002 [citado 18 de mayo de 2017]; 43(3-4): 179-87. Disponible en: <http://www.ugr.es/~ars/abstract/43-179-02.pdf>.
3. Silva M, Tuneu L, Faus MJ. Revisión sistemática sobre implantación y evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2010 [citado 15 de enero de 2016]; 34(03): 106-124. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-S1130634309000191>.
4. Benedi J, Gómez DR. Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia Profesional* [Internet]. 2006 [citado 15 de marzo de 2018]; 20(2): 60-64. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13084621>.
5. Ramos MW. Boletín Epidemiológico (Lima). [Internet]. 2014 [citado 20 de marzo de 2017]; 23(32): 630-631. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/32.pdf>.
6. Ferreiro J, García J, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gaceta Médica de Bilbao* [Internet]. 2003 [citado 17 de marzo de 2018]; 100(2): 69-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304485803744321>.
7. Riberd Sánchez, Almudena. Programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid; 2015.
8. Buendía S, González E, Peña H, Sánchez RG, Durán PA, Norberta M, et al. Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2015 [citado 25 de mayo de 2018]; 39(6): 333-337. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v39n6/03original2.pdf>.

9. Figueroa Isvieta. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. [Trabajo de diploma]. Cuba. Universidad Central Marta Abreu" de las Villas; 2014
10. Gonzales, Vilma. "Atención Farmacéutica a pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de la consulta externa de la Unidad Hematología-Oncológica del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt (educación sanitaria)". [Tesis para optar por el grado de Químico Farmacéutica]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2011.
11. Ortiz A, Cortez E, Nochez M. "Toxicidad de la Quimioterapia en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia Mielocítica Aguda y Linfomas". Estudio transversal realizado en pacientes menores de 40 años tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital de Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante el periodo abril-mayo 2011. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas; 2011.
12. Lagos Morales Ximena Isabel. Evaluación de la integración del Químico Farmacéutico al equipo multidisciplinario de atención a pacientes oncológicos pediátricos hospitalizados en el servicio de pediatría de Hospital Clínico Regional Valdivia. [Trabajo de internado como requisito para optar por el título de Químico Farmacéutico]. Universidad Austral de Chile; 2007.
13. Gil M, Marín R, Calleja M, Santos B, Faus M y Bautista J. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en tratamiento con fentanilo transdérmico. Revista de la Sociedad Española del Dolor. [Internet]. 2006 [citado en agosto de 2016]; 13(4): 238-45. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000400004.
14. Domingo Ruíz, Miguel Ángel. Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica. [Tesis para optar por el grado de Doctor en Farmacia]. Universidad de Granada; 2009.

15. Instituto Nacional del Cáncer. Tipos de cáncer [Internet]. Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU; 2018. [actualizado el 12 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro>.
16. Sociedad Americana contra el Cáncer: acerca de la leucemia linfocítica aguda [Internet]. Sociedad Americana contra el Cáncer; 2018. [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca.html>.
17. Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda. 2016. Disponible en: <http://www.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/rd-ra/RD-133-2016.pdf>.
18. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda. 2013. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014_GUIA_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_LEUCEMIA_LINFATICA_AGUDA.pdf.
19. Alberta Provincial Hematology Tumor Team. Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Practice Guideline; 2016.
20. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Estadísticas: datos epidemiológicos [Internet]. Perú: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2017 [citado en agosto de 2017]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2018/06/INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2016.pdf>.
21. Ortega M, Osnaya M, Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. Medicina Interna de México [Internet]. 2007 [citado 5 de octubre de 2016]; 23(1): 26-33. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071e.pdf>.
22. Cancer.net. Leucemia Linfocítica Aguda- ALL en adultos [Internet]. Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO); 2018. [actualizada en enero de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es>.

23. Michel G. Leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente: clínica y tratamiento. EMC: Pediatría [Internet]. 2008 [citado 8 de octubre de 2016]; 43(4):1-11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1245-1789\(08\)70216-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1245-1789(08)70216-6).
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM Le, Bloomfield C.D., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood [Internet]. 2016 [citado 6 de setiembre de 2016]; 127(20):2391-406. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/early/2016/04/11/blood-2016-03-643544.full.pdf>.
25. Wang S, He G. 2016. Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia. Journal of Translational International Medicine. [Internet]. 2016 [citado 6 de setiembre de 2016]; 4(4):147-9. Disponible en: <https://content.sciendo.com/view/journals/jtim/4/4/article-p147.xml>.
26. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015;13(10):1240–79.
27. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, Fernández I, Ferrari L, Fishman L, et al. Leucemias agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2017; 329-358.
28. Juárez R, Pérez P. Citometría de flujo en la evaluación de enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda. Acta Pediátrica de México. [Internet]. 2012 [citado 20 de octubre de 2017]; 33(4): 198-206. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm124g.pdf>.
29. Paul S, Kantarjan H, Jabbour E. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc. [Internet]. 2016 [citado 10 de setiembre de 2017]; 91(11): 1645-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27814839>.
30. Medscape: Drugs & diseases [Internet]. [citado 22 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/>.
31. Lexicom: Lexi-Drugs [Internet]. [citado 22 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.wolterskluwercdi.com/lexicomp-online/>.

32. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII / ECOG E2993. *Blood*. [Internet]. 2005 [citado 15 de setiembre de 2017]; 106(12): 3760-3767. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/106/12/3760.long?sso-checked=true>.
33. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR - ABL – Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2006 [citado 15 de setiembre de 2017]; 24(3): 460-466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344315>.
34. Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, Chevallier P, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2009 [citado 20 de setiembre de 2017]; 27(6): 911-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124805>.
35. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *American Journal of Therapeutics*. [Internet]. 2006 [citado 20 de setiembre de 2017]; 13(5): 389-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988532>.
36. Grupo de Consenso. Consenso sobre Atención Farmacéutica. *Ars Pharmaceutica* [Internet]. 2001 [citado 10 de julio de 2017]; 42(3-4): 221-41. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/228.pdf>.
37. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo N° 014-2011-SA. Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos [Internet]. Lima: Congreso de la República; 2011 [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS014-2011-MINSA.pdf>.

38. Delgado G, Carreño R, Barreto L, Hernández M. Atención Farmacéutica. Una propuesta metodológica de aprendizaje para la práctica de atención farmacéutica en farmacias de la comunidad: Primera edición. Lima: 2004. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/4451/Callata_ek.p%20df;jsessionid=EC017A39CA4B19F15A96ABA4FBA6CE21?sequence=1.
39. Sabater D, Silva M, Faus M. Método Dáder: Guía de seguimiento farmacoterapéutico. Tercera edición. 2007.
40. Silva MM, Calleja M, Machuca MÁ, Fernández F-, Faus MJ. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados: adaptación del método Dáder. 2003;1(2):73–81.
41. Sabater D, Fernandez L.F, Parras M, Faus M.J. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. España. 2005; 3(2): 90-7.
42. Mejía N. Causas que contribuyen a los Problemas Relacionados con el Medicamento en pacientes que ingresaron al Servicio de Emergencia del Hospital Nacional “Luis N. Sáenz” de la Policía Nacional de Perú febrero-abril 2012. [Tesis]. Lima: Unidad de Postgrado Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
43. Delgado PG, Carreño QR, Barreto RL, Hernández PM. Atención Farmacéutica. Primera edición. Lima 2004.
44. Aguilar S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones en salud. Salud en Tabasco [Internet]. 2005; 2005; 11(1-2):333-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711206>.
45. Manual de procedimientos en el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados – HNERM.
46. EsSalud: IETSI (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación): Guías de práctica clínica, farmacovigilancia y tecnovigilancia [Internet]. [citado 30 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/farmacov_tecnov_sist_notif_espont.html.

47. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos. [Internet]. 2000 [citado 25 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD813-2000-DG.pdf>.
48. Instituto Nacional del Cáncer. Desarrollo de protocolos: Criterio de Terminología común para eventos adversos (CTCAE). Versión 5.0. [Internet]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
49. Fernández de Palencia Espinoza, María de los Ángeles. Estudio observacional prospectivo sobre interacciones medicamentosas en pacientes onco-hematológicos. [Tesis para optar por el grado de Doctora en Farmacia]. Universidad de Murcia; 2015.
50. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. Med Clin Barcelona. 2007; 129:27-35.
51. Singh S, Dhasmana D, Bisht M, Singh PK. Pattern of Adverse Drug Reactions to Anticancer Drugs: A Quantitative and Qualitative Analysis. Indian J Med Paediatr Oncol [Internet]. 2017 [citado 10 de marzo de 2018]; 38(2):140-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582550/?report=classic>.
52. Fernández D, Fernández C.I. General Mechanisms of Resistance to Pharmacological Therapy Applied to Tumor Cells. Cancer Research Journal [Internet]. 2018 [citado 15 de marzo de 2018]; 6(3): 101-105. Disponible en: <http://article.crjournal.org/pdf/10.11648.j.crj.20180603.15.pdf>.
53. Sánchez P, Benítez L. Procesos biomoleculares de la resistencia a drogas [Internet]. 2016 [citado 20 de marzo de 2018]; 187-99. Disponible en: <http://incanmexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1172289440.pdf>.
54. Quiñones L, Roco A, Squicciarini A, Cáceres D.D, Miranda C, Sasso J et al. Polimorfismos genéticos y su influencia en la efectividad del tratamiento

- quimioterapéutico de pacientes leucémicos. Cuad Med Soc [Internet]. 2010 [citado 10 de abril de 2018]; 50(4):288-95. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/129060>.
55. Robles A.R, Hernández E.K, Delabra M.M, Covarrubias I.F, Leija A, Ponce B.B. Calidad de vida y polifarmacia del adulto mayor integrante del programa “adultos mayores empacadores”. Nure Investigación [Internet]. 2017 [citado 20 de abril de 2018]; 14(91): 1-9. Disponible en: <http://www.nureinvestigacion.es/OJS/index.php/nure/article/view/1206>.
 56. Aránguez A, García R, Atanasio J.A, Bravo R, Caballero N, Cruz E y col. Polimedicación y Salud: Estrategias para la adecuación terapéutica [Internet]. España: Reprodisseny S.L; 2011 mayo [citado 15 de mayo de 2018]; 392p. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=1_ILCAAQBAJ&pg=PA20&dq=Polifarmacia+y+problemas+relacionados+a+la+medicaci%C3%B3n&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjGuqLDyNHeAhXjmOAKHWqUAYMQ6AEIRTA#v=onepage&q=Polifarmacia%20y%20problemas%20relacionados%20a%20la%20medicaci%C3%B3n&f=false.
 57. Pereta M.D. Reingeniería Farmacéutica: Principios y protocolos de la atención a pacientes [Internet]. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2005 [citado 15 de junio de 2018]; 500p. disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=OLEtqqTwhtkC&pg=PA67&dq=polifarmacia+y+problemas+relacionados+a+medicamentos&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjxt4_bpuvdAhVDheAKHWw7C98Q6AEUjAA#v=onepage&q=polifarmacia%20y%20problemas%20relacionados%20a%20medicamentos&f=false.
 58. Córdoba M, Guzmán P, Acero S. Neutropenia febril y pancitopenia aguda en pacientes con leucemia linfóide aguda posterior a consolidación con metotrexato en el Centro Javeriano de Oncología durante el periodo 2012-2014 [Internet]. 2014 [citado 10 de julio de 2018]; 55(4):385-9. Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16329/315>.
 59. Ferreiro J., García J. L., Barceló R., Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. Gac Med Bilbao [Internet]. 2003 [citado 12 de julio de 2018];

- 100: 69-74. Disponible en: <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdfsimple&pii=S0304485803744321&r=316>.
60. Thatishetty A. V., Agresti N., O'Brien C.B. Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity. Clin Liver Dis [Internet]. 2013 [citado 15 de julio de 2018]; 17(4): 671-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099024>.
61. Tejada Francisco. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev Clín Méd Fam [Internet]. 2010 [citado 15 de julio de 2018]; 3(3) :177-91. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>.
62. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of Chemotherapy. Seminars in Oncology [Internet]. 2006 [citado 20 de julio de 2018]; 33(1): 50-67. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1053/j.seminoncol.2005.11.002>.
63. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. Cáncer Treatment Reviews [Internet]. 2014 [citado 20 julio de 2018]; 40(7): 872-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830939>.
64. Torres S, Morales M, Gómez V. Caso clínico: Alopecia por medicamentos. Rev Cent Dermatol Pascua [Internet]. 2016 [citado 20 agosto 2018]; 25(1): 5-10. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2016/cd161a.pdf>.
65. Cortijo S.C, Jiménez M.J.C, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. Farmacia Hospitalaria. España [Internet]. 2012 [citado 20 de agosto de 2018]; 36(3): 148-58. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-S1130634311001164>.
66. Rodríguez María, Galván Diana. Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. Revista Universidad y Salud [Internet]. 2014 [citado 25 de agosto de 2018]; 16(1): 114-21. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v16n1/v16n1a11.pdf>.

67. Cárcamo Lorelay. Estudio de farmacovigilancia sistemática de los agentes antineoplásicos administrados a los pacientes con leucemias agudas, linfomas y tumores primarios del sistema nervioso central, en los Servicios de Oncología Pediátrica de diez hospitales acreditados al Seguro Popular. [Tesis para optar por el grado de Especialista de Oncología Pediátrica]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
68. Trevisan D.D, Silva J.B, Oliveira H.C, Secoli S.R, Lima M.H. Prevalence and clinical significance of potential drug – drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2014 [citado 27 de agosto de 2018]; 75(2): 393-400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25542268>.
69. Mino D, Galván E, Doubova S.V, Flores S, Reyes H. Estudio farmacoepidemiológico de potenciales interacciones farmacológicas y sus determinantes, en pacientes hospitalizados. *Revista de Investigación Clínica*. 2011; 63(2): 170-78.
70. Fernández de Palencia María de los Ángeles. Estudio Observacional Prospectivo sobre Interacciones Medicamentosas en Pacientes Onco-Hematológicos. 2015. [Tesis doctoral]. Universidad de Murcia; 2015.
71. Drugs.com [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.drugs.com/>.
72. IBM Micromedex [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.
73. Amariles Pedro, Faus María José, Sabater Daniel, Machuca Manuel, Martínez Fernando. Seguimiento farmacoterapéutico y parámetros de efectividad y seguridad de la farmacoterapia. *El farmacéutico*. Granada. 2006.
74. Salar Luis, Climent Teresa, Pascual Inmaculada, Velert Josefina, Aznar Santos. Repercusión del PRM en el paciente: Estudio piloto. *Valencia. Pharm Care Esp*. 2003; 5: 82-87.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1. Hoja de consentimiento informado

HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA (ADULTOS)

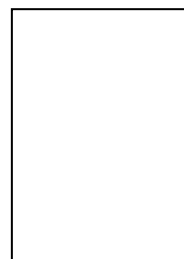
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, (apellidos y nombres del paciente)
.....Identificado con Documento de
Identidad N°....., domiciliado en.....
.....

Edad (.....), paciente del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, conciente de mis actos bajo absoluta voluntad y responsabilidad propia declaro que:

La estudiante de Farmacia y Bioquímica: Villanera Munguia, Lady Emilia ME HA INFORMADO de forma respetuosa y comprensible sobre el proyecto de investigación que va a realizar en este servicio, titulado: "Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hematología Clínica del HNERM".

Habiendo sido informado (a) de forma clara sobre los alcances y beneficios del estudio. Manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y en señal de ACEPTACIÓN de lo expuesto, lo suscribo:



Firma del paciente
Nombre:
DNI:

Lima..... de del 2017

*Aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IRB 00003285, Arch 1037).

ANEXO N° 2. Hoja de seguimiento farmacoterapéutico⁴⁵

Departamento de Farmacia



UNIDAD DE FARMACIA CLÍNICA
HOJA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

SERVICIO	CAMA
Fecha de apertura	

Hoja N°	Apellidos y Nombres			N° SS	IMC			Género	
					Peso	Talla	F	M	
Raza		Estado civil:		N° hijos:			Edad		
F. ingreso									
Signos y síntomas	T.E.		I:		C:				
Relato cronológico del hecho									
Antecedentes Patológicos					Factores Predisponentes				
Hábitos nocivos	Alcohol		Tabaco		Café		Te		
Otros:									
Examen Físico									
Funciones Vitales	FC		FR		PA		T°		
Impresión Diagnóstica:									
Medicación Habitual (incluye OTC) previo a la hospitalización						Observaciones			
Medicamento	Dosis	Frecuencia	Inicio	Fin					
Aperturado por:									

DIETA:

[illegible]

EXÁMENES DE LABORATORIO Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

	PRUEBA/FECHA								
Pruebas Hematológicas	Leucocitos (4 - 11x10 ³ /μL)								
	Hemoglobina (12-16g/dL)								
	Hematocrito (37-47%)								
	Neutrófilos (40-60%) (2.5 - 7.5x10 ³ /μL)								
	Linfocitos (20-40%) (1.5 – 3.5x10 ³ /μL)								
	Monocitos (2-8%) (0.2 – 0.8x10 ³ /μL)								
	Eosinófilos (1-4%) (0.04 – 0.4x10 ³ /μL)								
	Basófilos (0.5-1%) (0.01 – 0.1x10 ³ /μL)								
	Plaquetas (130 000-400 000)								
Pruebas Bioquímicas	Na (135-145 mMol/L)								
	K (3.5-4.5 mMol/L)								
	Cl (98-106 mMol/L)								
	Ca ⁺² (8.7-10.4 mMol/L)								
	Mg ⁺² (1.3-2.7 mMol/L)								
	Fósforo (2.7-4.5 mMol/L)								
	Tiempo de Protrombina (11-15s)								
	Tiempo de Trombina (16-21s)								
	Tiempo de Tromboplastina Parcial (25-39s)								
	Fibrinógeno (200-400 mg/dL)								
	Glucosa (70-110 mg/dL)								
	Urea (10-50 mg/dL)								
	Creatinina sérica (0.5-1.2 mg/dL)								
	TGO/AST (0-38 U/L)								
	TGP/ALT (0-41 U/L)								
	Bilirrubina Total (0.4-1.1 mg/dL)								
	Bilirrubina Directa (0-0.3 mg/dL)								
	Bilirrubina Indirecta (< 0.5 mg/dL)								
	Proteínas Totales (6.6-8.7 g/dL)								
	Albumina (3.4-5.4 g/dL)								
	Colesterol Total (140-220 mg/dL)								
	HDL (35-65 mg/dL)								
	LDL (70-130 mg/dL)								
	Triglicéridos (60-150 mg/dL)								
	Ácido úrico (2.4-5.7 mg/dL)								
	Amilasa (23-85 U/L)								
	Lipasa (60-160 U/L)								
AGA	HCO ₃ (20-29mMol/L)								
	Po ₂ (75-100 mmHg)								
	Pco ₂ (35-45mmHg)								
	PH (7.35-7.45)								
	SO ₂ (95-99%)								
Pruebas auxiliares	IFT (EMR)								
	AMO (% BLASTOS <5%)								

ANEXO N° 3. Formato de análisis de PRM⁴⁵

UNIDAD DE FARMACIA CLÍNICA ANÁLISIS DE PRM

SERVICIO	CAMA

Hoja N°	Apellidos y Nombres		Genero	
			F	M
Identificación de Problemas relacionados a los medicamentos				
1		R	P	
2		R	P	
3		R	P	
4		R	P	
5		R	P	
6		R	P	
Problema:		Fecha:	Tipo de PRM:	Q.F.
Subjetivo		Objetivo		
Análisis		Plan		
Problema:		Fecha:	Tipo de PRM:	Q.F.
Subjetivo		Objetivo		
Análisis		Plan		

ANEXO N° 4. Formato de Reporte de Sospecha de RAM⁴⁶

FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM										
SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE EsSalud					N° DE REGISTRO					
Teléfono del Comité Local de Farmacovigilancia de EsSalud.....										
E-mail del Comité Local de Farmacovigilancia de EsSalud.....										
REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS										
CONFIDENCIAL										
DATOS DEL PACIENTE										
NOMBRE										
EDAD:		SEXO		<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		PESO:		N° SEG.SOCIAL:		
CENTRO ASISTENCIAL:							SERVICIO: N° CAMA			
RED ASISTENCIAL :							CONSULTORIO.....			
PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA							FECHA:			
MÉDICO <input type="checkbox"/>		ODONTÓLOGO <input type="checkbox"/>		FARMACÉUTICO <input type="checkbox"/>		ENFERMERA <input type="checkbox"/>		OTRO.....		
NOMBRE.....							N° COLEGIO PROF:.....			
SERVICIO:.....							e-mail:.....			
TELÉFONO.....							ANEXO:			
MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)										
NOMBRE		LABORA- TORIO	LOTE	DOSIS	INTER- VALO	VÍA ADM.	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSI	FECHA REINICIO	INDICACIÓN TERAPÉUTICA
GENÉRICO (DCI)	MARCA									
REACCIÓN(ES) ADVERSA(S) SOSPECHADA(S)										
REACCIÓN ADVERSA				FECHA INICIO		FECHA FINAL		EVOLUCIÓN DE RAM		
								* REAPARICIÓN POR REEXPOSICIÓN		
								* RECUPERADO.....		
								* PRODUJO INCAPACIDAD PERMANENTE.....		
								* AUN NO SE RECUPERA.....		
								* REQUIRIÓ HOSPITALIZACIÓN.....		
								* PROLONGO HOSPITALIZACIÓN.....		
								* MUERTE POR RAM.....		
								* DESCONOCIDO.....		
								* OTRO:		
TRATAMIENTO DE LA RAM:										
OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (incluso en los últimos 3 meses)										
NOMBRE		DOSIS	INTER- VALO	VÍA ADM.	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA			
GENÉRICO (DCI)	MARCA									
OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:										
ANTECEDENTES:.....										
INSUF. RENAL <input type="checkbox"/>		INSUF. HEPÁTICA <input type="checkbox"/>		EMBARAZO <input type="checkbox"/>		ALERGIA A:.....				
HÁBITOS NOCIVOS:		ALCOHOL <input type="checkbox"/>		TABACO <input type="checkbox"/>		OTRO:.....				
EXÁMENES AUXILIARES (resultados):.....										

ANEXO N° 5. Formato de evaluación de la relación de causalidad de la RAM⁴⁵

EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

Medicamento responsable de la RAM.....

RESULTADO DE LA EVALUACIÓN				
A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje	B. categorías del Algoritmo de causalidad	
a. Secuencia temporal			(0) No clasificada	Falta información
b. Conocimiento previo			(1) Improbable	≤0
c. Efecto de retiro del fármaco			(2) Condicional	1-3
d. Efecto de re exposición al fármaco sospechosos			(3) Posible	4-5
e. Existencia de causas alternativas			(4) Probable	6-7
f. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad			(5) Definida	≥8
g. Exploraciones complementarias				
Puntaje total			C. Gravedad	(1) No serio
				(2) Serio
				(3) Grave

ANEXO N° 6. Formato de evaluación de la interacción

Algoritmo de Horn^{45,49}

EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN

Medicamentos que interaccionan:				
Mecanismo de interacción:				
Medicamento objeto:				
Medicamento precipitante:				
Preguntas	SI	NO	NS/NA	
1. ¿Existen reportes previos confiables de esta interacción?	+1	-1	0	
2. ¿Es la interacción observada consistente con las propiedades del fármaco precipitante?	+1	-1	0	
3. ¿Es la interacción consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0	
4. ¿Es el evento consistente con el conocido o razonable curso temporal de la interacción (establecimiento y/o retiro)?	+1	-1	0	
5. ¿Remite la interacción cuando se retira el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se retira el fármaco, utilizar NS/NA y pasar a la pregunta 6).	+1	-2	0	
6. ¿Reaparece la interacción cuando el fármaco precipitante se readministra en la presencia de uso continuo del fármaco objeto?	+2	-1	0	
7. ¿Existen causas alternativas razonables para el evento?	-1	+1	0	
8. ¿Fue el fármaco objeto detectado en la sangre o en otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0	
9. ¿Fue la interacción farmacológica confirmada por alguna evidencia objetiva consistente con los efectos del fármaco objetivo (otro además de concentraciones del fármaco de la pregunta 8)?	+1	0	0	
10. Fue la interacción mayor cuando la dosis del fármaco precipitante se incrementa o disminuye cuando la dosis del fármaco precipitante se disminuye?	+1	-1	0	
Puntaje total				

Altamente probable: >8

Probable: 5-8

Posible: 2-4

Dudosa: <2

ANEXO N° 7. Clasificación de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

CLASIFICACIÓN DE LA RELEVANCIA CLÍNICA

Clasificación de Amariles y de los editores de Drug Interaction Factus⁵⁰, la cual establece cinco niveles de riesgo:

Nivel I: riesgo muy alto. Los efectos de la Interacción Farmacológica pueden obligar a la hospitalización, ocasionar lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. No deben asociarse.

Nivel II: riesgo alto. Los efectos adversos son graves y se puede generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y la eficacia.

Nivel III: riesgo medio. Los efectos adversos son moderados o leves y pueden generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de algunos fármacos y valorar los efectos adversos y la eficacia.

Nivel IV: riesgo bajo o leve. Los efectos de la interacción farmacológica se consideran tolerables. No requeriría intervención.

Riesgo no determinado: no se ha establecido todavía el riesgo de la interacción, generalmente por falta de documentación acerca de la misma.

ANEXON° 8. Formato de evaluación de la intervención farmacéutica

EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA⁴⁵

Fecha de inicio del PRM	Descripción del problema de salud relacionado al medicamento	Medicamento causante del PRM	PRM			Causas del PRM	Resultados (objetivos cumplidos)	Fecha de fin del PRM
			N	E	S			

**ANEXO N° 9. Grados de las RAMs según los Criterios Comunes de
Eventos Adversos (CTCAE) v5.0⁴⁸**

Desórdenes del sistema linfático y hematológico					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Anemia	Hgb < LLN ^a - 10.0 g/dL	Hgb < 10.0 - 8.0 g/dL	Hgb < 8.0 g/dL	Consecuencias que amenazan la vida; intervención indicada urgente	Muerte
Definición: desorden caracterizado por la reducción de la cantidad de hemoglobina en 100ml de sangre. Signos y síntomas de anemia pueden incluir palidez de la piel y membranas de las mucosas, dificultad para respirar, palpitaciones del corazón, suaves murmullos sistólicos, letargo y fatiga.					
Neutropenia febril	-	-	ANC ^b <1000/mm ³ con una temperatura única de >38.3 °C o una temperatura sostenida de >=38 °C por más de una hora	Consecuencias que amenazan la vida, intervención indicada urgente	Muerte
Definición: desorden caracterizado por un ANC <1000/mm ³ y una temperatura única de >38.3 °C o una temperatura sostenida de >=38 °C por más de una hora.					

Desórdenes cardíacos					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Taquicardia sinusal	Asintomática, intervención no indicada	Sintomática; intervención médica indicada no urgente	Intervención médica indicada urgente	-	-
Definición: desorden caracterizado por una disritmia con una frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto que se origina en el nódulo sinusal.					

a: LLN: límite inferior normal

b: ANC: recuento absoluto de neutrófilos

Desórdenes gastrointestinales					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Dolor abdominal	Dolor leve	Dolor moderado; limitación instrumental ADL ^c	Dolor severo; limitando el autocuidado ADL ^d	-	-
Definición: desorden caracterizado por una sensación de marcado disconfort en la región abdominal.					
Constipación	Síntomas ocasionales o intermitentes; uso ocasional de ablandadores de heces, laxantes, modificación de dieta o enema.	Síntomas persistentes con regular uso de laxantes o enemas; limitación instrumental ADL	Obstipación con evacuación manual indicada; limitando el autocuidado ADL	Consecuencias que amenazan la vida; intervención indicada urgente	Muerte
Definición: desorden caracterizado por una irregular e infrecuente o difícil evacuación de heces.					
Diarrea	Incremento de <4 deposiciones por día sobre el nivel normal	Incremento de 4-6 deposiciones por día sobre el nivel normal; incremento moderado de salida osmótica en comparación con el nivel normal	Incremento de ≥7 evacuaciones por día sobre el nivel normal; hospitalización indicada; incremento severo de salida osmótica comparada con el nivel normal; limitando el autocuidado ADL	Consecuencias que amenazan la vida; intervención indicada urgente	Muerte
Definición: desorden caracterizado por un incremento en frecuencia y/o evacuación sueltas o acuosas.					
Dispepsia	Síntomas leves; intervención no indicada.	Síntomas moderados; intervención médica indicada.	Síntomas severos; intervención quirúrgica indicada.	-	-
Definición: desorden caracterizado por un disconfort, a menudo una sensación dolorosa en el estómago, como resultado de una deficiente digestión. Los síntomas incluyen ardor de estómago, hinchazón, acidez estomacal, náuseas y vómitos.					
Mucositis oral	Asintomático o síntomas leves	Dolor moderado o úlceras que no interfieren con la ingesta oral; modificación de dieta indicada	Dolor severo, interfiriendo con la ingesta oral	Consecuencias que amenazan la vida; intervención indicada urgente	Muerte
Definición: desorden caracterizado por ulceración o inflamación de la mucosa oral.					

Náuseas	Pérdida del apetito sin alteración de los hábitos de alimentación	Disminución de la ingesta oral sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición	Ingesta calórica o fluida inadecuada; alimentación por sonda, TNP, u hospitalización indicada	-	-
Definición: desorden caracterizado por una sensación de náuseas o ganas de vomitar.					
Vómitos	Intervención no indicada	Hidratación endovenosa en pacientes externos, intervención médica indicada	Alimentación por sonda, TPN, u hospitalización indicada	Consecuencias que amenazan la vida	Muerte
Definición: desorden caracterizado por un acto reflexivo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca.					

c: instrumental ADL: preparar comidas, comprar víveres o ropa, usar teléfono, administrar el dinero, etc.

d: autocuidado ADL: bañarse, vestirse, desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos, y no estar postrado en cama.

e: NPT: nutrición parenteral.

Desórdenes del sistema inmune					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Reacción alérgica	Intervención sistémica no indicada	Intervención oral indicada	Broncoespasmo; hospitalización indicada por secuelas clínicas; intervención intravenosa indicada	Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente	Muerte
Definición: desorden caracterizado por un efecto adverso local o general en respuesta a la exposición de un alérgeno.					
Infecciones e infestaciones					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Foliculitis	Recubriendo <10% del área de la superficie corporal; intervención no indicada	Recubriendo entre 10-30% del área de la superficie corporal; intervención tópica indicada	Recubriendo >30% del área de la superficie corporal; intervención sistémica indicada	-	-
Definición: desorden caracterizado por la inflamación o infección de los folículos pilosos.					

Investigaciones					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Incremento de alanino aminotransferasa	>ULN ^f -3x ULN si la línea de base fue normal; 1.5-3 x línea de basesi esta fue anormal	>3-5 x ULN si la línea de base fue normal; >3-5 x línea de basesi esta fue anormal	>5-20 x ULN si la línea de base fue normal; >5-20 x línea de basesi esta fue anormal	>20 x ULN si la línea de base fue normal; >20 x línea de base si esta fue anormal	-
Definición: hallazgo basado en los resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de alanino aminotransferasa (ALT o SGPT) en una muestra de sangre. Nota: también considerar desórdenes hepatobiliares: falla hepática.					
Incremento de aspartato aminotransferasa	>ULN-3x ULN si la línea de base fue normal; 1.5-3 x línea de basesi esta fue anormal	>3-5 x ULN si la línea de base fue normal; >3-5 x línea de basesi esta fue anormal	>5-20 x ULN si la línea de base fue normal; >5-20 x línea de basesi esta fue anormal	>20 x ULN si la línea de base fue normal; >20 x línea de base si esta fue anormal	-
Definición: hallazgo basado en los resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de aspartato aminotransferasa (ALT o SGOT) en una muestra de sangre. Nota: también considerar desórdenes hepatobiliares: falla hepática.					
Incremento de la bilirrubina en sangre	>ULN-1.5x ULN si la línea de base fue normal; 1-1.5 x línea de basesi esta fue anormal	>1.5-3x ULN si la línea de base fue normal; >1.5-3 x línea de basesi esta fue anormal	>3-10x ULN si la línea de base fue normal; >3-10 x línea de basesi esta fue anormal	>10 x ULN si la línea de base fue normal; >10 x línea de basesi esta fue anormal	-
Definición: hallazgo basado en los resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de bilirrubina en una muestra de sangre. El exceso de bilirrubina es asociado con ictericia. Nota: también considerar desórdenes hepatobiliares: falla hepática.					
Disminución del recuento de neutrófilos	<LLN ^g - 1.5 x 10 ⁹ /L	<1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L	<1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L	<0.5 x 10 ⁹ /L	-
Definición: hallazgo basado en los resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución del número de neutrófilos en una muestra de sangre.					
Disminución del recuento de plaquetas	<LLN - 75 x 10 ⁹ /L	<75 - 50 x 10 ⁹ /L	<50 - 25 x 10 ⁹ /L	<25 x 10 ⁹ /L	-
Definición: hallazgo basado en los resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución del número de plaquetas en una muestra de sangre.					
Disminución del recuento de glóbulos blancos	<LLN - 3.0 x 10 ⁹ /L	<3.0 - 2.0 x 10 ⁹ /L	<2.0 - 1.0 x 10 ⁹ /L	<1.0 x 10 ⁹ /L	-
Definición: hallazgo basado en los resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución del número de glóbulos blancos en una muestra de sangre.					

Desórdenes de metabolismo y nutrición					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Hiperglicemia	Niveles de glucosa por encima de lo normal sin intervención médica	Cambio en el manejo diario desde el inicio para un diabético; agente antidiabético oral iniciado; tratamiento para diabéticos	Terapia con insulina iniciada; hospitalización indicada	Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada	Muerte
Definición: desorden caracterizado por resultados de pruebas de laboratorio que indican una elevación de la concentración de azúcar en sangre. Por lo general, indica diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa.					
Hiperuricemia	>ULN sin consecuencias psicológicas	-	>ULN con consecuencias psicológicas	Consecuencias que amenazan la vida	Muerte
Definición: desorden caracterizado por resultados de pruebas de laboratorio que indican un incremento en la concentración de ácido úrico.					
Hipoalbuminemia	<ULN-3 g/dL	<3-2 g/dL	<2g/dL	Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada	Muerte
Definición: desorden caracterizado por resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en la concentración de albúmina en sangre.					
Hipocalcemia	Calcio sérico corregido <LLN-8mg/dL; <LLN-2 mmol/L; calcio ionizado <1mmol/L	Calcio sérico corregido <8-7mg/dL; <2-1.75 mmol/L; calcio ionizado <1-0.9 mmol/L	Calcio sérico corregido < 7-6mg/dL; <1.75-1.5 mmol/L; calcio ionizado <0.9-0.8 mmol/L	Calcio sérico corregido <6mg/dL; <1.5 mmol/L; calcio ionizado <0.8 mmol/L; Consecuencias que amenazan la vida	Muerte
Definición: desorden caracterizado por resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución de la concentración de calcio (corregido con albúmina) en sangre.					
Hipocalcemia	<LLN – 3 mmol/L	Sintomático con <LLN-3mmol/L; intervención indicada	<3-2.5 mmol/L; hospitalización indicada	<2.5 mmol/L; consecuencias que amenazan la vida	Muerte
Definición: desorden caracterizado por resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución de la concentración de potasio en sangre.					

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Artralgia	Dolor leve	Dolor moderado; limitación instrumental ADL	Dolor severo; limitando el autocuidado ADL	-	-
Definición: desorden caracterizado por una sensación de incomodidad marcada en una articulación.					
Dolor de hueso	Dolor leve	Dolor moderado; limitación instrumental ADL	Dolor severo; limitando el autocuidado ADL	-	-
Definición: desorden caracterizado por una sensación de incomodidad marcada en un hueso.					
Mialgia	Dolor leve	Dolor moderado; limitación instrumental ADL	Dolor severo; limitando el autocuidado ADL	-	-
Definición: desorden caracterizado por una sensación de incomodidad marcada originado en un músculo o en un grupo de músculos.					

Desórdenes del sistema nervioso					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Debilidad de los músculos faciales	Asintomático; diagnóstico clínico sólo con observaciones	Síntomas moderados; limitación instrumental ADL	Síntomas severos; limitando el autocuidado ADL	-	-
Definición: desorden caracterizado por una reducción en la fuerza de los músculos faciales.					
Dolor de cabeza	Dolor leve	Dolor moderado; limitación instrumental	Dolor severo; limitando el autocuidado ADL	-	-
Definición: desorden caracterizado por una sensación de incomodidad marcada en varias partes de la cabeza, no continuando para el área de distribución de ningún nervio.					
Parestesia	Síntomas leves	Síntomas moderados; limitación instrumental ADL	Síntomas severos; limitando el autocuidado ADL	-	-
Definición: desorden caracterizado por alteraciones funcionales de las neuronas sensoriales que producen sensaciones cutáneas anormales como hormigueo, entumecimiento, presión, frío y/o calor.					

Desórdenes renal y urinario					
CTCAE Term	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Injuria renal aguda	-	-	Hospitalización indicada	Consecuencias que amenazan la vida; diálisis indicada	Muerte
<p>Definición: desorden caracterizado por la pérdida aguda de la función renal (dentro de dos semanas) y es clasificada tradicionalmente como pre-renal (bajo flujo de sangre que llega al riñón), renal (daño renal) y causas post-renales (obstrucción del flujo uretral o de la vejiga).</p> <p>Nota: también considerar investigaciones: incremento de creatinina.</p>					

ANEXO N° 10. Descripción de las interacciones medicamentosas identificadas

Dentro de las interacciones medicamentosas identificadas, se encontraron las interacciones entre el metotrexato y otros medicamentos como antibióticos (azitromicina y penicilinas), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), y antimetabolitos (6-mercaptopurina) que fueron administrados durante el tratamiento de los pacientes en estudio.

Descripción de las interacciones medicamentosas entre el metotrexato y otros medicamentos empleados durante el SFT.

Medicamento	Efecto clínico	Mecanismo	Comentario
Azitromicina	Posible incremento del riesgo de daño hepático.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento ⁷² .
6-mercaptopurina	Posible incremento de la concentración de 6-mercaptopurina y del riesgo de toxicidad.	Probable inhibición del metabolismo hepático de la 6-mercaptopurina.	Monitorizar a los pacientes del incremento de la toxicidad por la 6-MP (náuseas, vómitos, leucopenia prolongada), realizando un ajuste de dosis según sea necesario ^{72,73} .
Omeprazol	Posible incremento de la concentración de metotrexate y del riesgo de toxicidad.	Probable inhibición del aclaramiento renal de metotrexate, por inhibición de la bomba H ⁺ , K ⁺ - ATPasa a nivel renal.	Monitorizar las concentraciones séricas de metotrexate y el incremento de su toxicidad (mucositis, mialgias, etc) ^{30,31,72,73}
Penicilinas (amoxicilina, piperacilina)	Posible incremento de la concentración de metotrexate y del riesgo de toxicidad.	Probable inhibición competitiva de la secreción tubular a nivel renal del metotrexate.	Monitorizar las concentraciones séricas de metotrexate y la toxicidad gastrointestinal y hematológica que han sido reportadas ^{30,31,72,73}

Se identificaron interacciones medicamentosas relacionadas con el ondansetrón y otros medicamentos que incluyeron: antibióticos (azitromicina), antraciclinas (daunorubicina), agentes alquilantes (ciclofosfamida), y antifúngicos (voriconazol) que fueron administrados durante el tratamiento de los pacientes en estudio.

Descripción de las interacciones medicamentosas entre el ondansetrón y otros medicamentos empleados durante el SFT.

Medicamento	Efecto clínico	Mecanismo	Comentario
Azitromicina	Posible incremento del riesgo de prolongar el intervalo QT.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Monitorizar la función cardíaca de los pacientes mediante un electrocardiograma, durante el tratamiento ^{30,31,72}
Ciclofosfamida	Posible reducción la concentración plasmática de la ciclofosfamida, reduciendo su efecto farmacológico.	Desconocido	La significancia clínica de esta interacción no es bien conocida, es necesaria mayor información ^{31,72,73}
Daunorubicina	Posible incremento del riesgo de prolongar el intervalo QT.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Monitorizar la función cardíaca de los pacientes mediante un electrocardiograma, durante el tratamiento ⁷² .
Voriconazol	Posible incremento del riesgo de prolongar el intervalo QT.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Monitorizar la función cardíaca de los pacientes mediante un electrocardiograma, durante el tratamiento ^{30,31,72,73}

Se identificaron interacciones medicamentosas entre el fluconazol y otros medicamentos como antibióticos (azitromicina, penicilinas), antifúngicos (fluconazol), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), y antimetabolitos (6-mercaptopurina) que fueron administrados durante el tratamiento de los pacientes en estudio.

Descripción de las interacciones medicamentosas entre el fluconazol y otros medicamentos empleados durante el SFT.

Medicamento	Efecto clínico	Mecanismo	Comentario
Daunorubicina	Posible incremento del riesgo de prolongar el intervalo QT.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Precaución y monitoreo clínico a los pacientes con síntomas como mareos, aturdimiento, desmayo, palpitaciones, ritmo cardíaco irregular, dificultad para respirar o síncope ⁷² .
Metronidazol	Posible incremento del riesgo de prolongar el intervalo QT y arritmias.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	En pacientes susceptibles pueden requerir monitorización a través del electrocardiograma y evitar medicamentos que puedan causar una prolongación del intervalo QT ^{72,73} .
Omeprazol	Posible incremento de las concentraciones plasmáticas del omeprazol, de su efecto farmacológico y del riesgo de toxicidad.	Probable inhibición del metabolismo del omeprazol por el CYP2C19 y CYP3A4, mediado por el fluconazol.	El ajuste de dosis del omeprazol no es rutinariamente necesario, pero puede ser considerado en pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison donde se utilizan altas dosis de omeprazol. Monitorizar la toxicidad por omeprazol (ejm, enzimas hepáticas elevadas, dolor de cabeza, diarrea, dolor abdominal) ^{30,31,72,73}
Ondansetrón	Posible incremento del riesgo de prolongar el intervalo QT.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Monitorizar cuidadosamente la seguridad del paciente mediante un electrocardiograma ^{30,31,72,73}
Prednisona	Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de prednisona y del riesgo de toxicidad.	Probable inhibición del metabolismo de la prednisona, mediado por el fluconazol.	Monitorizar por signos de insuficiencia adrenal, realizar un ajuste de dosis según sea necesario basado en la respuesta terapéutica y los análisis de laboratorio ^{30,31,72,73}

Vincristina	Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de vincristina y del riesgo de toxicidad.	Probable Inhibición del metabolismo hepático de la vincristina mediado por el fluconazol.	Monitorizar cuidadosamente la respuesta clínica del paciente, un ajuste de dosis podría ser apropiado ^{30,31,72,73}
Voriconazol	Posible incremento de las concentraciones plasmáticas del voriconazol y del riesgo de prolongar el intervalo QT.	Probable Inhibición del metabolismo del voriconazol por los citocromos CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4 mediado por el fluconazol y efecto aditivo de toxicidad.	La inhibición mediada por el fluconazol puede continuar de 4 a 5 días después de discontinuar su administración debido a su largo tiempo de vida media. Monitorizar las reacciones adversas del voriconazol, si éste es administrado dentro de las 24 horas de la última dosis de fluconazol ^{30,31,72,73}

Se identificaron interacciones medicamentosas entre el alopurinol y agentes alquilantes (ciclofosfamida), antihipertensivos (enalapril), antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) y antimetabolitos (6-mercaptopurina).

Descripción de las interacciones medicamentosas entre el alopurinol y otros medicamentos empleados durante el SFT.

Medicamento	Efecto clínico	Mecanismo	Comentario
Ciclofosfamida	Posible incremento del riesgo de mielosupresión de la ciclofosfamida. Se ha reportado que el alopurinol causa un incremento en las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de la ciclofosfamida.	Posible inducción del metabolismo de primer paso o disminución del aclaramiento renal de los metabolitos de la ciclofosfamida.	Monitorizar frecuentemente la toxicidad por ciclofosfamida (ejm, mielosupresión, cistitis hemorrágica, cardiotoxicidad, neumonitis intersticial y sangrado) ^{30,31,72}
Enalapril	Posible incremento del riesgo de una reacción de hipersensibilidad.	Desconocido	Si son usados concomitantemente, monitorizar por reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, erupciones en la piel, espasmos coronarios anafiláctico) ^{30,31,72,73}
Hidróxido de aluminio y magnesio	Posible disminución de la efectividad del alopurinol.	El hidróxido de aluminio podría disminuir los niveles de alopurinol por inhibición de la absorción gastrointestinal.	El alopurinol debe ser administrado una hora antes o dos horas después de administrar el hidróxido de aluminio ^{30,31,72,73}
6-mercaptopurina	Posible incremento de la biodisponibilidad de la 6-mercaptopurina y de su toxicidad.	Probable inhibición del metabolismo de la 6-mercaptopurina mediado por el alopurinol.	Monitorizar y hacer los ajustes de dosis necesarios basados en la respuesta terapéutica y la presencia de toxicidad (náuseas, vómitos, supresión de la médula ósea) ^{30,31,72,73}

También se identificaron interacciones medicamentosas entre agentes antineoplásicos, glucocorticoides, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antivirales, antimetabolitos, antibióticos, antieméticos y otros medicamentos.

Descripción de las interacciones medicamentosas entre medicamentos antineoplásicos y otros medicamentos empleados durante el SFT.

Medicamento	Efecto clínico	Mecanismo	Comentario
Filgrastim/ Vincristina	Posible incremento del riesgo de neuropatía periférica severa.	Desconocido	En pacientes que están recibiendo vincristina y filgrastim monitorizar cuidadosamente los síntomas de neuropatía periférica ⁷³ .
Prednisona/ L-asparaginasa	Posible incremento del riesgo de toxicidad de la L-asparaginasa.	Probable sinergismo farmacodinámico.	Administrar la L-asparaginasa luego de la prednisona y no antes o concomitantemente para evitar un incremento del riesgo de toxicidad ⁷³ . La L-asparaginasa inhibe transitoriamente la producción de insulina contribuyendo a una hiperglicemia visto durante el uso concomitante con corticosteroides ³⁰ .
Gabapentina/ Hidróxido de aluminio y magnesio	Posible disminución de la concentración sérica de la gabapentina y de su efectividad.	Probable disminución de la biodisponibilidad de la gabapentina por inhibición de la absorción gastrointestinal.	En pacientes que están recibiendo gabapentina y antiácidos se debe evitar la administración del antiácido dentro de las dos horas de administrarla la gabapentina ^{30,31,72,73}
Prednisona/ Nifedipino	La prednisona podría reducir significativamente la efectividad del nifedipino.	Probable inducción del metabolismo de nifedipino por el citocromo CYP3A4 mediado por la prednisona.	Evitar el uso concomitante de nifedipino e inductores del citocromo CYP3A4. Tratamientos antihipertensivos alternativos deberían ser considerado ^{30,72,73}
Alprazolam/ Omeprazol	Posible incremento de las concentraciones plasmáticas y del riesgo de toxicidad de la benzodiazepina.	Probable disminución del metabolismo y eliminación de la benzodiazepina.	Monitorizar a los pacientes por la depresión del sistema nervioso central (sedación, letargia, dificultad para hablar) y realizar un ajuste de dosis si es necesario ⁷² . Considerar cambiar a una benzodiazepina eliminada por glucoronidación (ejm, lorazepam, oxazepam, temazepam) ⁷³ .

Clofarabina/ Aciclovir	Posible incremento del riesgo de daño renal.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Evaluar la función renal antes y durante la terapia, y discontinuar inmediatamente la administración si un incremento sustancial (ejm, grado 3 ó mayor) en los niveles de creatinina es notado. Reinstaurar la terapia con clofarabina cuando el paciente esté estable y la función renal haya retornado a su nivel basal ⁷² .
Azitromicina/ Granisetron	Posible prolongación del intervalo QT, incremento del riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Monitorizar a los pacientes por síntomas como mareos, aturdimiento, desmayo, palpitaciones, ritmo cardíaco irregular, dificultad para respirar o síncope ^{31,72,73}
Imatinib/ Dexametasona	Posible disminución de la concentración sérica del imatinib y de la respuesta terapéutica.	Probable aumento del metabolismo del imatinib por inducción enzimática mediada por la dexametasona.	Es recomendable incrementar la dosis de imatinib hasta en un 50% y monitorizar la respuesta clínica del paciente ^{31,72} .
Ciclofosfamida/ Etopósido	Posible incremento del riesgo de toxicidad particularmente a nivel de la médula ósea y del tracto gastrointestinal.	Probable efecto aditivo de toxicidad.	Monitorizar por toxicidad hematológica y no hematológica, si son administrados concomitantemente o durante intervalos seguidos. Puede ser necesario un ajuste de dosis ⁷² .

ANEXO N° 12. Autorización de la Oficina de Capacitación y Docencia de la Red Asistencial Rebagliati



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
ESSALUD



"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

RESOLUCION DE GERENCIA DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI N° 779 -GRAR-ESSALUD-2016

Lima,

VISTA: 03 AGO. 2016

La Carta N° 3012 -OCID-GRAR-EsSalud-2016, mediante la cual se solicita a la Gerencia General de la Red Asistencial Rebagliati la aprobación y autorización para la ejecución del Proyecto de Investigación titulado: "SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS", aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética;

CONSIDERANDO:

Que, la Oficina de Capacitación Investigación y Docencia de la Red Asistencial Rebagliati ha procedido a evaluar la pertinencia de la aprobación del Proyecto de Investigación, titulado: "SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS", aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética, presentado por la MR. LADY EMILIA VILLANERA MUNGUÍA, como Investigador Principal;

Que de conformidad con el numeral 1.2 del artículo 1° de la Ley N° 27056, Ley de la Creación del Seguro Social, EsSalud tiene la finalidad de dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud;

Que, el literal d) del artículo 15° de la ley en mención, establece que toda persona usuaria de los servicios de salud, tiene derecho a no ser objeto de experimentación para la aplicación de medicamentos y tratamientos sin ser debidamente informada sobre las condiciones experimentales de éstos, de los riesgos que corre sin que medie previamente su consentimiento escrito o el de la persona llamada legalmente a darlo, si correspondiere o si estuviere impedida de hacerlo;

Que, con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 546-PE-EsSalud-2011 del 22 de julio del 2011, se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati y con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 341-PE-ESSALUD-2012, del 30 de marzo del 2012, se aprueba la modificación de la Estructura Orgánica de la Red Asistencial Rebagliati y la Micro Estructura Orgánica del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins";

Que de conformidad con los incisos i) y j) del artículo 7°, Capítulo I, Unidad Orgánica de la Dirección, del Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati, establece que la Gerencia Asistencial, tiene entre otras funciones la de conducir y gestionar la implementación y desarrollo de las actividades del Sistema de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente. Cautelar que las Guías de Práctica Clínica, Protocolos, Manuales, Guías de Procedimientos y demás instrumentos de gestión estén actualizadas para su operatividad asistencial y administrativa, así como aprobar, autorizar, determinar los diversos procesos de responsabilidad de la Red Asistencial, según correspondan, y establecer los mecanismos de información, control, medición, evaluación que correspondan;



RED ASISTENCIAL REBAGLIATI
ESSALUD

Lima
ROMULO PORTOCARRERO MESA
Feuotario Titular
Res. N° 004 - GRAR - ESSALUD - 2015

Av. Rebagliati 490
Jesús María
Lima 11, Perú
T. 265-4901 / 265-4904



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
ESSALUD



"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

RESOLUCION DE GERENCIA DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI N° 779 -GRAR-ESSALUD-2016

Que, con Resolución de Gerencia N° 757-GG-ESSALUD-2009, se aprueba la Directiva N° 009-GG-ESSALUD-2009, Directiva de los Comités de Ética en Investigación de los Centros Asistenciales del Seguro Social de Salud – EsSalud;

Que, la Oficina de Capacitación Investigación y Docencia, de la Red Asistencial Rebagliati tiene como función de organizar, promover y evaluar el desarrollo de proyectos de investigación sobre los avances científicos-técnicos, de acuerdo a normatividad institucional vigente;

Que, con Resolución de Gerencia de la Red Asistencial Rebagliati N° 339-GRAR-EsSalud-2013, se reestructura el Comité de Investigación de la Red Asistencial Rebagliati, que tiene como función la de evaluar y aprobar los aspectos técnicos de los proyectos de investigación, de acuerdo a las prioridades sanitarias y objetivos estratégicos institucionales; así como establecer pautas para su autorización facilitando la investigación científica, orientada a mejorar las condiciones de salud de la población asegurada;

Que, con Resolución de Gerencia de la Red Asistencial N° 703-GRAR-ESSALUD-2011, modifica los integrantes del Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para el periodo 2011-2013, que tiene como función principal de evaluar los aspectos éticos, científicos-técnicos del proyecto, auditar la ejecución del estudio clínico según protocolo aprobado y hacer seguimiento y evaluación del desarrollo de las investigaciones con seres humanos a nivel nacional;

En mérito a la delegación de competencias dispuestas mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N°906-PE-ESSALUD-2013 del 27 de diciembre del 2013, que renuevan el encargo de la dirección de la Red Asistencial Rebagliati a la Dra. Malú Lea Alicia Arias Schreiber Barba;

SE RESUELVE:

1° APROBAR Y AUTORIZAR, la Ejecución del proyecto de investigación titulado: "SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS", aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética, presentado por la MR. LADY EMILIA VILLANERA MUNGUÍA, como Investigador Principal.

2° DISPONER, que los Jefes de Departamentos y de Servicios concernientes, brinden las facilidades que requieran el(los) investigador(es) pueda(n) tener acceso a la información necesaria para el desarrollo de la investigación.

REGISTRESE Y COMUNIQUESE

M.C. MALÚ ARIAS SCHREIBER BARBA
C.M. 24472
Gerente

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI
ESSALUD
Lima 11 de Mayo 2016
RONULO PORTUGALERO LUCAS
Fedatario Titular
Res. N° 004 - GRAR - ESSALUD - 2015

C.c: GRAR, Oficina de Capacitación Investigación y Docencia, Investigador Principal y Archivo
NIT: 832-2016-496

Av. Rebagliati 490
Jesús María
Lima 11, Perú
T. 265-4901 / 265-4904